



**Protokół nr 39/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 10 grudnia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Marlena Jankowiak
3. Andrzej Kokoszka
4. Agata Maciejczyk
5. Michał Myśliwiec
6. Zbigniew Szawarski
7. Marek Wroński
8. Andrzej Wysocki

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

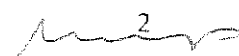
1. Tomasz Pasiński
2. Piotr Szymański

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 usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Epoetyna beta we wskazaniu: nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Cyklofosfamid we wskazaniu samoistna płamica małopłytkowa” 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 substancję czynną: cyklofosfamid we wskazaniach:
 - zespół aktywacji makrofagów (MAS),
 - zespół hemofagocytowy (HLH),
 - małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami,
 - zespół POEMS.



7. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: danazolium we wskazaniach:
 - małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie;
 - zespół mielodysplastyczny (MDS).
8. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - amiodaronum we wskazaniach: zaburzenia rytmu serca w przebiegu WPW; migotanie i trzepotanie przedsionków; napadowe tachyarytmie nadkomorowe; częstoskurcz komorowy oraz migotanie komór u dzieci do 18 roku życia;
 - bisoprololum we wskazaniu: tachyarytmie nadkomorowe;
 - metoprololum we wskazaniach: tachyarytmie nadkomorowe - u dzieci do 18 roku życia; ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; migotanie przedsionków - u dzieci do 18 roku życia;
 - propafenonum we wskazaniach: leczenie doraźne i profilaktyka nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca u dzieci do 18 roku życia;
 - propranololum we wskazaniu leczenie tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci do 18 roku życia;
 - salbutamolium we wskazaniu: bradykardia u dzieci do 18 roku życia;
 - sotalolum we wskazaniu: leczenie komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia;
 - theophyllinum we wskazaniu: bradykardia 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:
 - fluconazolium we wskazaniu: profilaktyka zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab;
 - ketoconazolium we wskazaniu: profilaktyka zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab;
 - aciclovirum we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusowych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej.
10. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - levodopum + benserazidum we wskazaniu: leczenie niedoboru hydroksylazy tyrozyny u dzieci do 18 roku życia;
 - levodopum + carbidopum we wskazaniu: leczenie niedoboru hydroksylazy tyrozyny u dzieci do 18 roku życia.
11. Przygotowanie opinii o projektach programów zdrowotnych:
 - 1) „Profilaktyka antynikotynowa oraz zapobieganie próchnicy u uczniów klas III szkół gimnazjalnych na terenie Mysłowic”,



- 2) „Program profilaktyki stomatologicznej prowadzony w latach 2013-2015 obejmujący dzieci z gminy Brwinów w wieku 6-9 lat”,
- 3) „Program profilaktyki próchnicy dla dzieci miasta Katowice”.

12. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:15 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

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

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

Ad.4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-10/2013 „Stosowanie epoetyny beta w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D41”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-13/2013 „Endoxan (cyklofosfamid), tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: Samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-12/2013 „Endoxan (cyklofosfamid), tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniach: Zespół aktywacji makrofagów (MAS), Zespół hemofagocytowy (HLH), Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami, Zespół POEMS”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-14/2013 „Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS)”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Decyzją prowadzącego posiedzenie przeprowadzono nieplanowaną telekonferencję z ekspertem z dziedziny hematologii.

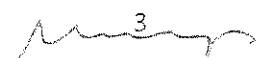
Sformułowanie uchwały oraz głosowanie w tej sprawie przełożono na później.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-12/2013 „Stosowanie amiodaronu, bisoprololu, metoprololu, propafenonu, propranololu, salbutamolu, sotalolu oraz teofiliny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

cd. Ad.7. Kontynuując prace nad tematem objętym pkt. 7 porządku obrad, w wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-6/2013 „Stosowanie acyklowiru, flukonazolu i ketokonazolu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.



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

cd.Ad.8. Kontynuując prace nad tematem objętym pkt. 8 porządku obrad przeprowadzono nieplanowaną telekonferencję z ekspertem w dziedzinie kardiologii.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-8/2013 „Stosowanie levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-17/2013 „Cyklosporyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.12.1. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-88/2013 „Profilaktyka antynikotynowa oraz zapobieganie próchnicy u uczniów klas III szkół gimnazjalnych na terenie Mysłowic”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

2. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-101/2013 „Program profilaktyki stomatologicznej prowadzony w latach 2013-2015 obejmujący dzieci z Gminy Brwinów w wieku 6-9 lat”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

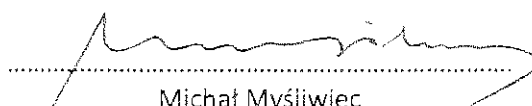
3. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-OT-441-109/2013 „Program profilaktyki próchnicy dla dzieci miasta Katowice”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.13. Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:40.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:


Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 257/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia „Epoetyna Beta we wskazaniu zakwalifikowanym
do kodu ICD-10 D41”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia: „Epoetyna beta w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Epoetyna beta u chorych na złośliwe nowotwory układu moczowo – płciowego zwiększa stężenie hemoglobiny, zmniejsza liczbę przetaczanych jednostek krwi, jednak wiąże się z nią poważny odsetek powikłań oraz zwiększona śmiertelność.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Epoetyna beta w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a 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.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Problem zdrowotny

Rak nerki

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cel carcinoma*) stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Rak nerkowokomórkowy to najczęstszy typ litego guza stanowiący około 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku w Polsce zanotowano 4164 nowe zachorowania (2469 u mężczyzn i 1695 u kobiet) i 2563 zgony (odpowiednio, 1574 i 989) spowodowane RCC. Przeważająca większość RCC to raki sporadyczne. Wiele guzów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych (USG jamy brzusznej lub KT) wykonywanych z innych przyczyn. Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę terapii RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji.

Rak miedniczki nerkowej i moczowodów



Rak miedniczki nerkowej oraz moczowodu stanowią około 5% guzów nerek oraz mniej niż 1 % nowotworów układu moczowo-płciowego. Najczęściej występują nowotwory przejściowonabłonkowe (TCC – ang. *transotional cell carcinoma*). TCC górnych dróg moczowych często jest procesem wielo-ogniskowym.

Do najczęstszych objawów należy krwiomocz, występuje u około 70-95% pacjentów. Ból w miejscu łączenia połączenia miedniczki nerkowej i moczowodu częściej skojarzony jest z zatorami, rzadziej z wystąpieniem guza (występuje u około 8-40% pacjentów). Objawy podrażnienia pęcherza moczowego występują u około 5-10% pacjentów. Badanie fizykalne zazwyczaj nie wykrywa nowotworu, jedynie w przypadku u około 10-20% pacjentów gdzie zaraportowano wodonercze. Podstawową metodą leczenia nowotworu miedniczki nerkowej jest nefroureterektomia (operacja usunięcia nerki wraz z moczowodem i rozetą pęcherza moczowego). Zalecane jest usunięcie całego moczowodu. Ryzyko nawrotu jest dużo większe u pacjentów, u których zastosowano leczenie oszczędzające nerkę. Większość nowotworów reagują na leczenie pochodnymi platyny. Lepsze wyniki daje terapia w skojarzeniu z innymi lekami (metotreksat, vinblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) niż monoterapia.

Rak pęcherza moczowego

Częstość występowania raka pęcherza (BCa, *bladder cancer*) znacząco wzrasta. Obecnie w Europie rak pęcherza moczowego jest 4. pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i 8. wśród kobiet — w 2000 roku zarejestrowano 101 000 zachorowań i 37 000 zgonów — w Europie stanowi 5–10% wszystkich nowotworów złośliwych. Ryzyko rozwoju raka pęcherza poniżej 75. roku życia wynosi 2–4% u mężczyzn i 0,5–1% u kobiet. W Polsce w 2008 roku zarejestrowano 1282 zachorowania na raka pęcherza moczowego u kobiet oraz 4539 u mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności, odpowiednio, 3,3 oraz 16,5/100 tys./rok). W tym samym czasie zanotowano 653 zgony u kobiet i 2 354 zgony wśród mężczyzn (standaryzowany współczynnik umieralności, odpowiednio, 1,4 oraz 8,2/100 tys./rok). Wiek, w którym najczęściej rozpoznaje się BCa u obu płci, zawiera się w przedziale 65–70 lat. Najczęstszym typem histologicznym raka pęcherza jest rak wywodzący się z nabłonka przejściowego (stwierdzany u > 90% chorych) — kolejnymi są rak płaskonabłonkowy i rak gruczolowy. Najczęstszym objawem raka pęcherza jest krwiomocz. Nie ma zależności pomiędzy nasileniem krwiomoczu a wielkością guza oraz stopniem zaawansowania nowotworu. U chorego zgłaszającego się z powodu krwiomoczu należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, RTG klatki piersiowej oraz USG przezpowłokową (TAUS, *transabdominal ultrasound*) jamy brzusznej i narządów moczowych. Prawidłowy wynik TAUS nie zwalnia od wykonania urografii. U około 75–85% chorych rak w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy i jest ograniczony do błony śluzowej (Ta–Tis) lub podśluzowej (T1) (*non-muscle invasive bladder cancer*). U pozostałych 15–25% chorych stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2–T4, N+).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek. Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z polycytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ⁵⁹Fe. *In vitro*, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania 3H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka. Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Alternatywne technologie medyczne

Według opinii eksperta ze względu na fakt, że stosowanie epoetyny beta nie jest wskazane w leczeniu nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych nie da się wskazać komparatorów. W wykazie leków refundowanych, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych znajdują się dwie substancje które podobnie jak epoetyna beta są czynnikami stymulującymi erytropoezę. Są nimi: darbepoetyna alfa oraz epoetyna alfa.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Cochrane Tonia 2012. Na jego podstawie można wnioskować, że stosowanie ESA znacząco zmniejsza potrzebę transfuzji czerwonych krwinek i zwiększa odpowiedź hematologiczną u pacjentów z rakiem. Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie ESA wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością podczas badania oraz zmniejszeniem przeżycia całkowitego (OS). Dane były niewystarczające aby ocenić wpływ ESA na odpowiedź guza. Efekt ESA, na jakość życia (QoL) i specyficzne symptomy powiązane z anemią i zmęczeniem (FACT-An) osiągnął istotność statystyczną i kliniczną. Symptomy powiązane ze zmęczeniem stały się mniej uciążliwe po włączeniu do leczenia ESA w porównaniu do grupy kontrolnej (MD=2,08; 95% CI: 1,43; 2,72). Wynik ten nie osiągnął granicy istotności klinicznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Od stycznia 2012 r do końca czerwca 2013 Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wydał jedną zgodę na jeden wniosek na terapię epoetyną beta we wskazaniu dla kodu ICD-10 D41 w ramach chemioterapii niestandardowej, na łączną kwotę 21 870,00 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

National Institute of Health and Care Excellence (NICE) nie zaleca stosowania w leczeniu anemii wywołanej terapią raka, poza przypadkami wymienionymi poniżej:

- Stosowanie ESA w skojarzeniu z podawanym dożylnie żelazem jest rekomendowane, jako jedna z opcji w leczeniu anemii wywołanej terapią raka u kobiet przyjmujących platynopochodną CTH w raku jajnika, a ich poziom Hb jest równy lub niższy 8 g/100 ml. Zastosowanie ESA nie wyklucza użycia innych metod leczenia anemii, włączając transfuzję krwi w razie konieczności.
- Zastosowanie ESA wraz z dożylnie podanym żelazem jest możliwe u osób, których nie można poddać transfuzji krwi, a anemia wywołana leczeniem raka może mieć duży wpływ na przeżycie pacjenta.
- Stosowanie u pacjentów, którym aktualnie podaje się ESA w celu zmniejszenia anemii wywołanej leczeniem raka, ale niespełniających kryteriów 1 i 2.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) stwierdziło, że stosowanie ESA u pacjentów z rakiem prowadziło do klinicznej poprawy QoL oraz zmniejszało potrzebę transfuzji czerwonych krwinek. Użycie ESA wiązało się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności oraz wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, a wskaźniki koszty-użyteczność przekroczyły powszechnie akceptowalne standardy. Nie odnaleziono dowodów, które stanowiłyby o różnicach w ryzyku albo korzyściach terapii z użyciem ESA wśród pacjentów stosujących bądź niewskazaną technologię w raku. CADTH doradza ponowną ocenę istniejących wytycznych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-431-10/2013, Stosowanie epoetyny beta w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D41, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 258/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu
zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”.

Uzasadnienie

Mimo, iż nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10 D69.3, u których stosowano cyklofosfamid, a dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe (badania kohortowe lub serie przypadków, w których leczeniu cyklofosfamidem poddano zaledwie kilka osób) i wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia pierwszej linii leczenia. Odnaleziono rekomendacje dotyczące leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP). Wskazują one na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej linii (1 rekomendacja Provan 2010) lub trzeciej linii leczenia (1 rekomendacja International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2012). Cyklofosfamid jest także rekomendowany w leczeniu ITP odpornej na kortykosteroidy i splenektomię (1 rekomendacja International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006).

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ z 15.10.2013, pismo znak : MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13, dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”. Kod D69.3 oznacza samoistną plamicę małopłytkową.

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.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie raportu skróconego.

Problem zdrowotny

ICD-10: D69.3 – samoistna plamica małopłytkowa

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, nazywana dawniej immunologiczną (samoistną) plamicą małopłytkową (łac. purpura thrombocytopenica immunologica, ang. immune thrombocytopenic purpura, ITP), lub chorobą Werlhofa, to schorzenie spowodowane przez wytwarzane bez uchwytej przyczyny autoprzeciwciała przeciw płytkowe, skracające czas życia płytek krwi, co prowadzi do spadku ich liczby <150 000/μl. ITP mogą być klasyfikowane u dzieci i dorosłych, zwykle jednak chorują osoby w wieku 20-50 lat, częściej kobiety. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na



podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000. U około 5% dzieci z ITP może rozwinąć się przewlekła postać choroby z ciężką małopłytkowością i krwawieniami. ITP u dorosłych jest chorobą przewlekłą. Przez długi czas może przebiegać bezobjawowo. Cechuje się okresami remisji i skłonnością do nawrotów. Małopłytkowość może się utrzymywać przez wiele lat, nawet w okresach klinicznych remisji. U około 10% chorych ustępuje samoistnie. Chorzy na ITP o łagodnym przebiegu, u których liczba płytek jest większa niż 30 000/ μ l i nie ma objawów skazy krwotocznej, nie wymagają leczenia. W pozostałych przypadkach stosuje się leczenie farmakologiczne i chirurgiczne (usunięcie śledziony - splenektomia).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cyklofosfamid jest lekiem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.

Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne. Odnaleziono rekomendacje dla następujących wskazań: POEMS, HLH, ITP. W odnalezionych rekomendacjach jako terapie alternatywne stosowane w tych wskazaniach poza cyklofosfamidem zostały wymienione: kortykosteroidy (deksametazon, metyloprednisolon, prednis(ol)on), anti-D, IVIG, azatiopryna, cyklosporyna A, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, splenektomia, agonista receptora TPO, alkaloidy vinca, winkrystyna, HSCT

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10 D69.3 (samoistna plamica małopłytkowa), u których stosowano cyklofosfamid. Dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe, są to badania kohortowe lub serie przypadków, w których leczeniu cyklofosfamidem poddano zaledwie kilka osób. Dowody te wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia pierwszej linii leczenia.

Badanie Zimmer 2004 wskazuje, że wśród 3 pacjentów leczonych cyklofosfamidem uzyskano jedną odpowiedź całkowitą, a w dwóch przypadkach leczenie się nie powiodło.

W przeglądzie George 2006 zawarto informację, iż kompletne odpowiedzi wykazało 20-40% pacjentów po kilku miesiącach leczenia przy zastosowaniu zarówno codziennej dawki cyklofosfamidu doustnie jak i przerywanej podaży dawek dożylnych około 1000 mg / m² powtarzanych w odstępach co 4 tygodnie.

Badanie Reiner 1995 prezentujące wyniki leczenia 20 pacjentów z zastosowaniem cyklofosfamidu w postaci impulsów, 13 chorych (65%) uzyskało całkowitą odpowiedź (CR), czterech (20%) odpowiedź częściową (PR), a trzech pacjentów (15%) nie odpowiedziało na terapię. Spośród 13 ankietowanych pacjentów, 8 pozostało w remisji ze stabilnym poziomem płytek krwi w czasie follow-up równemu od 7 miesięcy do 7 lat (mediana 2,5 roku) . Pięciu pacjentów wykazało nawracające AITP w okresie od 4 miesięcy do 3 lat po CR. Spośród nich, dwóch pacjentów odpowiedziało na kolejne kursy leczenia cyklofosfamidem w postaci impulsów z remisją od 1 do 4 lat. Z czterech pacjentów, którzy uzyskali PR, dwóch pozostało w częściowej remisji po 10 miesiącach do 4 lat, jeden miał nawrót po 18 miesiącach i po ponownym leczeniu pozostał w remisji po 6 miesiącach.

W badaniu Pizzuto 1984 cyklofosfamid i azatioprynę stosowano u 91 pacjentów z przewlekłą ITP, którzy nie osiągnęli długotrwałej remisji całkowitej (ang. prolonged complete remission, PCR) z użyciem kortykosteroidów lub splenektomii. Spośród nich, 21% osiągnęło PCR, zaś pozytywną reakcję uzyskano w 55%. Podstawowe powikłania obserwowane były w odniesieniu do stosowanych zabiegów. Liczba komplikacji zwiększała się wraz z zastosowaniem bardziej agresywnych środków terapeutycznych. W grupie pacjentów otrzymujących azatioprynę lub cyklofosfamid (91 pacjentów) zaobserwowano leukopenię (27 pacjentów, 30%), infekcje (9 pacjentów, 10%) i kryzys krwotoczny (2 pacjentów, 2%). Tylko jeden pacjent, u którego zaobserwowano nowotwór (rak endometrium), otrzymywał leczenie cyklofosfamidem przez 22 tygodnie. W przypadku pozostałych komplikacji, publikacja nie rozgranicza czy dotyczyły one azatiopryny czy cyklofosfamidu.

Do działań niepożądanych występujących wskutek leczenia cyklofosfamidem wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Endoxan jako bardzo częste ($\geq 1/10$) zalicza się: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączka.

Wśród częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ - $\leq 1/1\ 000$ - $<1/10\ 000$ - $<1/1000$), ChPL wymienia: zakażenia, gorączka neutropeniczna, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej.

Działania niepożądane powodujące konieczność zmniejszenia dawki cyklofosfamidu omówione w rekomendacji Prescrire, dotyczą głównie komórek krwi, pęcherza moczowego i serca. Toksyczność hematologiczna objawia się głównie w linii granulocytów i limfocytów, a liczba płytek krwi i krwinek czerwonych są relatywnie oszczędzone. Jednym z głównych zagrożeń związanych z cyklofosfamidem w dużych dawkach jest ryzyko infekcji poprzez zmniejszenie aktywności leukocytów i immunosupresji.

Metabolit cyklofosfamidu, akroleina, może wywołać zależne od dawki zapalenie pęcherza moczowego u do 68% pacjentów leczonych dużymi dawkami przed przeszczepem szpiku kostnego. To uszkodzenie pęcherza moczowego może być kłopotliwe z powodu nagłego początku krwawienia, które jest trudne do zatrzymania oraz rodzi ryzyko zwłóknienia pęcherza. Tym niekorzystnym efektem można zapobiec przez dodanie MESNA (odtrutki dla akroleiny, która tworzy z nią rozpuszczalny kompleks), gdy tylko zostanie osiągnięta dawka 600 mg/m². Odpowiednie wsparcie płynami jest również istotne.

Cyklofosfamid ma działanie kardiotoksyczne, od prostego mikro napięcia elektrokardiograficznego do klinicznej niewydolności serca. Przypadki zawału serca, kardiomiopatii, zapalenia osierdzia i ciężkiej niewydolności serca zostały opisane w przygotowaniu do przeszczepu szpiku kostnego. Ogólna częstość-występowania niekorzystnych zdarzeń sercowych oceniana jest po między 50% a 75%, a częstość występowania ostrej niewydolności serca w między 7% i 27%. Nie ma skutecznego sposobu zapobiegania toksycznemu działaniu cyklofosfamidu.

Inne działania niepożądane cyklofosfamidu to utrata włosów (ponad połowa pacjentów), nudności, wymioty (w przybliżeniu 50% pacjentów) i śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc (w przybliżeniu 1% pacjentów) (10). Ponadto, cyklofosfamid sam ma działanie rakotwórcze i może powodować w kilka lat po leczeniu raka pęcherza moczowego i białaczkę.

Na stronie URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Endoxan bądź innych zawierających substancję czynną cyklofosfamid.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Odnaleziono informacje na temat finansowania ze środków publicznych cyklofosfamidu w Australii, Nowej Zelandii i Kanadzie. Produkt leczniczy Endoxan (cyklofosfamid) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej. W I półroczu 2013 roku całkowite koszty refundacji cyklofosfamidu przedmiotowym wskazaniu wyniosły 177,84 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje dotyczące leczenia ITP, które wskazują na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej linii (1 rekomendacja Provan 2010) lub trzeciej linii leczenia (1 rekomendacja International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2012), bądź też nie

wymieniają go wcale (1 rekomendacja American Society of Hematology, ASH 2011). Cyklofosfamid jest także rekomendowany w leczeniu ITP odpornej na kortykosteroidy i splenektomię (1 rekomendacja International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006).

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje są kortykosteroidy oraz IVIG. W przypadku braku odpowiedzi stosuje się chemioterapię, splenektomię oraz HSCT.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-431-13/2013, Endoxan (cyklofosfamid), tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: Samoistna płamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3), październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 351/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: cyklofosfamid 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 substancję czynną: cyklofosfamid w leczeniu zespołu hemofagocytowego (HLH), małopłytkowości i anemii hemolitycznych opornych na leczenie steroidami oraz zespołu POEMS, 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 substancję czynną: cyklofosfamid w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów (MAS), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem: zespół aktywacji makrofagów (MAS), zespół hemofagocytowy (HLH), zespół POEMS, u których stosowano cyklofosfamid. Dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe, są to badania kohortowe lub serie przypadków, w których leczeniu cyklofosfamidem poddano zaledwie kilka osób.

Odnaleziono natomiast łącznie 3 rekomendacje dla następujących wskazań: zespół POEMS, HLH oraz jednej z postaci małopłytkowości, tj. samoistnej plamicy małopłytkowej.

Rekomendacja dotycząca leczenia HLH (British Society for Immunology, BSI 2011) uznaje cyklofosfamid za możliwie użyteczny w leczeniu tej choroby. Rekomendowanym postępowaniem jest jednak zastosowanie protokołu HLH-2004 polegającego na podawaniu: etopozydu, deksametazonu, cyklosporyny A oraz metotreksatu.

Rekomendacja dotycząca leczenia POEMS (European Federation of Neurological Societies, EFNS 2011) wymienia cyklofosfamid jako możliwie użyteczny w leczeniu tego zespołu, jednakże leczenie podstawowe powinno opierać się o radioterapię i terapię melfalanem.



Rekomendacja dotycząca leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006) wskazuje na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej linii leczenia tego schorzenia po nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami i splenektomii.

Nie odnaleziono rekomendacji dla wskazania: zespół aktywacji makrofagów (MAS).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **cyklofosfamid** 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 cyklofosfamid, 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
311	cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące – cyklofosfamid	Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowość i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami; Zespół POEMS

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

Problem zdrowotny

Istotą zespołu hemofagocytowego (ang. hemophagocytic syndrome; inaczej limfohistiocytoza hemofagocytarna, ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), jest nadmierne pobudzenie i proliferacja makrofagów, co prowadzi do naciekania narządów, w tym szpiku kostnego, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego. Częstość występowania rodzinnej HLH zależy od regionu geograficznego i jest szacowana na 1/1 000 000 urodzonych dzieci w Skandynawii w porównaniu z 1/50 000 we Włoszech. Dane odnoszące się do populacji polskiej pozostają nieznane. Leczenie HLH jest trudne, obarczone wieloma komplikacjami oraz dużą umieralnością. Niestety, immunochemioterapia w FHL (protokoły HLH-94 czy HLH-2004) jest jedynie czasowo skuteczna w uzyskaniu kontroli nad chorobą, a przebieg FHL zawsze kończy się zgonem, jeśli u chorego nie zostaną przeszczepione allogeniczne hemopoetyczne komórki macierzyste.

Zespół aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome, MAS; inaczej A-HLH) jest reaktywną postacią limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Charakteryzuje się nadmierną aktywnością oraz proliferacją limfocytów T i makrofagów,

towarzyszących infekcjom, chorobom rozrostowym i autoimmunologicznym. Nie ma dokładnych danych na temat częstości występowania jakiejkolwiek formy nabytej HLH, w tym MAS. Rokowanie w przebiegu MAS jest poważne, a kluczowe znaczenie ma szybkie rozpoznanie i zastosowanie odpowiedniego leczenia. Leczenie przyczynowe obejmuje w pierwszym rzędzie podawanie dużych dawek glikokortykosteroidów, przy czym zazwyczaj stosuje się deksametazon lub metyloprednizolon. W przypadku steroidooporności należy zastosować cyklosporynę A. Zastosowanie dużych dawek dożylnych immunoglobulin może przynieść poprawę. Jeżeli powyższe metody terapii nie pomogą, można rozważyć dołączenie etopozydu, mimo że jego skuteczność w leczeniu MAS nie jest dobrze udokumentowana.

Małopłytkowość jest to liczba płytek krwi wynosząca $<150\ 000/\mu\text{l}$. Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-śluzówkowe. Drobne wybroczyny pojawiają się na skórze kończyn, tułowia, rzadziej twarzy oraz na błonie śluzowej jamy ustnej. Często występują krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet. Do cięższych powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia śródczaszkowe, które mogą być śmiertelne. Małopłytkowość występuje u około 2,5% zdrowej populacji. Nie odnaleziono danych dotyczących występowania małopłytkowości odpornej na sterydy. Leczenie różni się w zależności od przyczyny i pochodzenia małopłytkowości. Generalnie w pierwszej kolejności podejmuje się próbę zastosowania kortykosteroidów - GKS (zwanymi często potocznie, choć nieprawidłowo, „sterydami”). W przypadku, gdy kortykosteroidy, czyli tzw. pierwsza linia leczenia, są nieskuteczne lub pacjent jest od nich zależny (liczba płytek spada po ich odstawieniu), wskazane jest wówczas stosowanie IVIG i leków immunosupresyjnych lub usunięcie śledziony.

Niedokrwistości hemolityczne (inaczej anemie hemolityczne) to choroby o różnej etiologii, w których dochodzi do nieprawidłowego rozpadu erytrocytów i skrócenia czasu ich połowicznego rozpadu (<25 dni). Nielezione niedokrwistości hemolityczne rodzą ryzyko poważnych powikłań, wśród których wymieniane są: przełomy hemolityczne i aplastyczne, zakrzepica żył, kamica żółciowa (na skutek zwiększonego stężenia bilirubiny), niedobór kwasu foliowego (na skutek zwiększonego zapotrzebowania szpiku, związanego z kompensacyjnym wzmożeniem wytwarzania erytrocytów), owrzodzenia skóry (głównie w przypadku zakrzepowo-zatorowych zmian w mikrokrążeniu) oraz hemosydetoza.

Zespół POEMS (zespół Crow-Fukasa, zespół Takatsuki) jest rzadkim schorzeniem układowym, definiowanym jako współistnienie polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammopatii monoklonalnej oraz zmian skórnych, od których wzięł swoją nazwę. Do tej pory na całym świecie rozpoznano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu. Mężczyźni są dotknięci tą chorobą prawie trzy razy częściej. Średni wiek zachorowania to 48 lat dla mężczyzn i 59 dla kobiet. Pięcioletnie przeżycie obserwowano u około 60% pacjentów. Czas przeżycia pacjentów z zespołem POEMS waha się średnio od 12 do 165 miesięcy od momentu rozpoznania. Pomimo, że zespół POEMS jest chorobą przewlekłą i średnia długość życia wynosi powyżej 5 lat, jakość życia pacjentów jest zła z powodu rozwoju polineuropatii obwodowej. Długoterminowe wyniki leczenia tej jednostki chorobowej są nie do końca znane ze względu na rzadkość schorzenia. Obiecujące rezultaty w leczeniu pacjentów z zespołem POEMS daje natomiast połączenie wysokodawkowej chemioterapii z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Dzięki tej terapii dochodzi do zmniejszenia objawów polineuropatii i normalizacji wartości czynnika VEGF we krwi.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne. Odnaleziono rekomendacje dla następujących wskaźników: POEMS, HLH, ITP. W odnalezionych rekomendacjach jako terapie alternatywne dla cyklofosfamidu zostały wymienione:

- HLH: Etopozyd, Deksametazon, Cyklosporyna A, Metotreksat
- POEMS: radioterapia, HSCT, melfalan.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniami: Zespół aktywacji makrofagów (MAS), Zespół hemofagocytowy (HLH), Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie steroidami, Zespół POEMS, u których stosowano cyklofosfamid. Dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe, są to badania kohortowe lub serie przypadków, w których leczeniu cyklofosfamidem poddano zaledwie kilka osób.

Zespół POEMS

Konwencjonalna chemioterapia cyklofosfamidem może stanowić opcję terapeutyczną, ale brak jest solidnych dowodów naukowych uzasadniających jej stosowanie. Na podstawie publikacji Dispenziera 2012 stanowiącej przegląd terapii stosowanych w zespole POEMS, można przypuszczać, że dodanie do schematu leczenia cyklofosfamidu wywiera korzystny wpływ na wynik terapii w zespole POEMS. Podobne wnioski przedstawiono w przeglądzie Cochrane Collaboration.

W jednośrodkowym badaniu Jimenez-Zepeda 2011 uczestniczyło ośmiu pacjentów z zespołem POEMS, wszyscy otrzymywali doustnie cyklofosfamid i prednizon, jako leczenie indukcyjne w zmniejszaniu częstości występowania zespołu wszczepienia (ES, ang. engraftment syndrome) po ASCT. U pacjentów po przeszczepieniu mediana czasu do uzyskania ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ była równa 12 dni (zakres 11-14). Czas do uzyskania poziomu płytek $\geq 20 \times 10^9/l$ wynosił 14 dni (zakres 14-22). Mediana czasu do wypisu ze szpitala wynosiła 19 dni (zakres 16-24). Żaden z pacjentów nie wykazywał ES, nie odnotowano żadnych zgonów, a pacjenci nie wykazali progresji, z wyjątkiem jednego przypadku, wykazującego progresję na 100 miesięcy od przeszczepu. Według kryteriów odpowiedzi w kontekście amyloidozy łańcuchów lekkich, 62,5% osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. complete response, CR), a 25% osiągnęło częściową odpowiedź hematologiczną (ang. partial response, PR). Wszyscy pacjenci odnieśli korzyści kliniczne, w tym ci, u których osiągnęli mniej niż PR według kryteriów odpowiedzi. Gorączka, biegunka, przyrost masy ciała $> 3\%$ od wartości wyjściowej i wysypka występowały odpowiednio u 37,5%, 12,5%, 25% i 50% pacjentów, co stanowi to dużą redukcję w odniesieniu do wartości średnio występujących przed leczeniem raportowanych w badaniu Dispenziera et al 2008, tj. odpowiednio 93%, 77%, 53%, and 43%.

HLH

W badaniu Hu 2012 oceniano wynik leczenia według schematu COP (cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon), w terapii pacjentów z sHLH. Do badania zakwalifikowano 15 pacjentów. Jeśli nie obserwowano poprawy objawów lub wyników testów laboratoryjnych po 14 dniach stosowania schematu COP, pacjent został włączony do alternatywnego schematu. Kontynuacji leczenia poddawano pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię, ale nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi (CR), po początkowej terapii. Dwunastu pacjentów nie potrzebowało kontynuacji leczenia, z wyjątkiem trzech, którzy osiągnęli CR w czasie 4 do 6 cykli leczenia uzupełniającego. Ogólna odpowiedź (ang. overall response, OR) wykazana została u 80,0% pacjentów, siedmiu z CR i pięciu z częściową odpowiedzią (PR). Trzech pacjentów nie wykazało odpowiedzi na leczenie. Nie odnotowano zgonów w czasie trwania badania. Pacjentów poddano follow-up, którego średni czas obserwacji wynosił 72,5 tygodnia (zakres 2-204 tygodni) dla każdego pacjenta, aż do czasu odcięcia. Jednoroczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) było 10/15 (66,7%). Pacjentów biorących udział w badaniu oceniano pod względem toksyczności związanej z reżimem COP. Toksyczności były głównie klasy I lub II, które większość pacjentów dobrze znosi bez konieczności zmniejszenia dawki COP. Najczęstszą toksycznością nie-hematologiczną były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. nudności / wymioty, zapalenie jamy ustnej i przemieszane zaparcia. Jednak

u tych pacjentów działania niepożądane związane z COP były dobrze kontrolowane i byli oni w stanie zakończyć chemioterapię bezpiecznie. No obserwowano toksyczności COP dla nerek lub serca. Żaden z pacjentów nie rozwinął wtórnego guza.

MAS

W badaniu Hot 2010 dokonano retrospektywnego przeglądu danych klinicznych i laboratoryjnych oraz danych dot. leczenia i wyników pacjentów spełniających kryteria Yamaguchi i Fautrel, po czym do badania włączono 8 pacjentów. Remisję udało się uzyskać u wszystkich pacjentów. Średni okres obserwacji wyniósł 6,5 roku (zakres 2-15 lat). Jedynie u dwóch pacjentów stosowano w schemacie leczenia cyklofosfamid. Pierwszy pacjent otrzymujący kortykosteroidy, IVIG i cyklofosfamid (follow-up 15 lat) wykazał nawrót choroby w związku z infekcją adenowirusa 6 lat po pierwszym epizodzie, mimo otrzymywania prednizonu 15 mg/d. Kolejne nawroty (łącznie 4) nie były związane z infekcją ani chłoniakiem i miały miejsce mimo przyjmowania prednizonu w dawce 10 mg na dobę. W ciągu ostatniej dekady follow-up, pacjent otrzymał leczenie różnego rodzaju, w tym cyklofosfamid, infliksymab, etanercept i adalimumab. Leki te nie zapobiegły nawrotom, tylko podawanie IVIG w odstępach miesięcznych było w stanie zahamować proces zapalny. Drugi pacjent otrzymujący kortykosteroidy, IVIG, cyklosporynę A i cyklofosfamid (follow-up 2 lata) nie wykazał zawrotu choroby.

Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie steroidami

Z powodu niespecyficznego sformułowania obejmującego wiele postaci małopłytkowości i anemii hemolitycznych, w których występuje oporność na kortykosteroidy, niemożliwe było przeprowadzenie systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych. Mimo dołożenia wszelkich starań, nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących powyższego wskazania.

Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych występujących wskutek leczenia cyklofosfamidem wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Endoxan jako bardzo częste ($\geq 1/10$) zalicza się: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączka.

Wśród częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ - $\leq 1/1\ 000$ - $<1/10\ 000$ - $<1/1000$), ChPL wymienia: zakażenia, gorączka neutropeniczna, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej.

Działania niepożądane powodujące konieczność zmniejszenia dawki cyklofosfamidu omówione w rekomendacji Prescrire, dotyczą głównie komórek krwi, pęcherza moczowego i serca. Toksyczność hematologiczna objawia się głównie w linii granulocytów i limfocytów, a liczba płytek krwi i krwinek czerwonych są relatywnie oszczędzone. Jednym z głównych zagrożeń związanych z cyklofosfamidem w dużych dawkach jest ryzyko infekcji poprzez zmniejszenie aktywności leukocytów i immunosupresji.

Metabolit cyklofosfamidu, akroleina, może wywołać zależne od dawki zapalenie pęcherza moczowego u do 68% pacjentów leczonych dużymi dawkami przed przeszczepem szpiku kostnego. To uszkodzenie pęcherza moczowego może być kłopotliwe z powodu nagłego początku krwawienia, które jest trudne do zatrzymania oraz rodzi ryzyko zwłóknienia pęcherza. Tym niekorzystnym efektem można zapobiec przez dodanie MESNA (odtrutki dla akroleiny, która tworzy z nią rozpuszczalny kompleks), gdy tylko zostanie osiągnięta dawka 600 mg/m². Odpowiednie wsparcie płynami jest również istotne.

Cyklofosfamid ma działanie kardiotoksyczne, od prostego mikro napięcia elektrokardiograficznego do klinicznej niewydolności serca. Przypadki zawału serca, kardiomiopatii, zapalenia osierdzia i ciężkiej niewydolności serca zostały opisane w przygotowaniu do przeszczepu szpiku kostnego. Ogólna częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowych oceniana jest po między 50% a 75%, a częstość występowania ostrej niewydolności serca w między 7% i 27%. Nie ma skutecznego sposobu zapobiegania toksycznemu działaniu cyklofosfamidu.

Inne działania niepożądane cyklofosfamidu to utrata włosów (ponad połowa pacjentów), nudności, wymioty (w przybliżeniu 50% pacjentów) i śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc

(w przybliżeniu 1% pacjentów). Ponadto, cyklofosfamid sam ma działanie rakotwórcze i może powodować w kilka lat po leczeniu raka pęcherza moczowego i białaczkę.

Na stronie URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Endoxan bądź innych zawierających substancję czynną cyklofosfamid.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje dla następujących wskazań: zespół POEMS, HLH oraz jednej z postaci małopłytkowości, tj. samoistnej plamicy małopłytkowej (ang. immune thrombocytopenic purpura, ITP).

Rekomendacja dotycząca leczenia HLH (British Society for Immunology, BSI 2011) uznaje cyklofosfamid za możliwie użyteczny w leczeniu tej choroby. Rekomendowanym postępowaniem jest jednak zastosowanie protokołu HLH-2004 polegającego na podawaniu: etopozydu, deksametazonu, cyklosporyny A oraz metotreksatu.

Rekomendacja dotycząca leczenia POEMS (European Federation of Neurological Societies, EFNS 2011) wymieniają cyklofosfamid jako możliwie użyteczny w leczeniu tego zespołu, jednakże leczenie podstawowe powinno opierać się o radioterapię i terapię melfalanem.

Rekomendacja dotycząca leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006) wskazuje na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej linii leczenia tego schorzenia po nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami i splenektomii.

Nie odnaleziono rekomendacji dla wskazań: zespół aktywacji makrofagów (MAS) oraz małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie steroidami.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-431-12/2013, Endoxan (cyklofosfamid), tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniach: Zespół aktywacji makrofagów (MAS), Zespół hemofagocytowy (HLH), Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie steroidami, Zespół POEMS, grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 352/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne: danazol w zakresie wskazań
do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych
niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: danazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie oraz zespół mielodysplastyczny - MDS.

Uzasadnienie

Są to leki tradycyjnie stosowane w Polsce w leczeniu wymienionych wskazań i nie ma dobrych racji klinicznych i ekonomicznych, aby zaniechać ich stosowania.

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 **danazol** 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 danazol, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
321	danazolom	Danazol Jelfa, tabl. , 200 mg, 100 tabl.. 5909990282517	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny – danazol	Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; Zespół mielodysplastyczny (MDS)
322		Danazol Polfarmex, tabl. , 200 mg, 100 tabl. (fiol.), 5909990925339		

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

Małopłytkowość jest to liczba płytek krwi wynosząca $<150\ 000/\mu\text{l}$. Małopłytkowości autoimmunologiczne spowodowane są przez nadmiernie szybkie usuwanie płytek krwi z krążenia (małopłytkowości „obwodowe”), które następuje wskutek obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciwko własnym płytkom krwi.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, myelodysplastic syndromes; klasyfikowane wg ICD-10 jako D46) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla niego są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej, z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Danazol jest syntetycznym steroidem, pochodną 17 α -acetylotestosteronu. Wykazuje stosunkowo wyraźne powinowactwo do receptorów androgenowych, słabiej wyrażone powinowactwo do receptorów progestagenowych i najmniejsze powinowactwo do receptorów estrogenowych.

Hamuje syntezę i uwalnianie hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH) z przysadki oraz syntezę hormonów jajnika. Wiąże się z receptorami dla hormonów płciowych w narządach docelowych.

Supresyjne działanie danazolu na oś podwzgórze-przysadka-gonady jest odwracalne, cykliczna czynność tego układu na ogół powraca po 60 - 90 dniach od zakończenia leczenia.

Alternatywne technologie medyczne

Eksperti wskazują, że standardowo w MDS stosuje się przede wszystkim: cytarabinę, azacytydynę, HSCT oraz lenalidomid u chorych z del (5q). Rekomendacje kliniczne światowych organizacji i towarzystw medycznych są zgodne z opiniami polskich ekspertów. Żadne ze źródeł nie wymienia danazolu lub innej substancji z tej grupy leków jako opcji terapeutycznej.

Rekomendacje kliniczne światowych organizacji i towarzystw medycznych wymieniają w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie: cyklosporynę, cyklofosfamid, rytuksymab, winkrystynę, winblastynę. Żadne ze źródeł nie wymienia innej substancji z tej grupy leków co danazol jako opcji terapeutycznej.

Na aktualnym wykazie leków refundowanych figurują dwa leki z refundacją w ocenianych wskazaniach: cyklosporyna i cyklofosfamid, także do stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Na podstawie dostępnych informacji nie można jednoznacznie wskazać komparatorów dla danazolu we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS), u których stosowano danazol. Dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe, są to serie przypadków lub opisy przypadków, w których leczeniu danazolem poddano zaledwie kilka osób. Większość publikacji pochodzi z lat osiemdziesiątych i nie są dostępne publikacje pełnotekstowe. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych nie można jednoznacznie stwierdzić czy stosowanie danazolu w ocenianych wskazaniach jest skuteczne. Wyniki w odnalezionych publikacjach stały ze sobą w sprzeczności.

Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych występujących wskutek leczenia danazolem wymienionych w charakterystyce Produktu Leczniczego należą: działanie androgenizujące, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki

łączonej, zaburzenia serca, zaburzenia naczyń, zaburzenia oka, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia biochemiczne w badaniach diagnostycznych, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit.

Na stronie Prescrire odnaleziono 3 artykuły, w których danazol był wymieniany jako lek powodujący przyrost wagi, wysypkę trądzikopodobną oraz nadciśnienie śródczaszkowe.

Na stronie URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących danazolu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 11 rekomendacji klinicznych, 4 dla jednej z postaci małopłytkowości autoimmunizacyjnej tj. samoistnej plamicy małopłytkowej (ang. immune thrombocytopenic purpura, ITP) oraz 7 dla zespołów mielodysplastycznych (MDS). Żadna z rekomendacji dla MDS nie wymienia danazolu jako opcji terapeutycznej. W przypadku ITP dwie rekomendacje wymieniają danazol jako opcję terapeutyczną w 2 lub 3 linii leczenia (Provan 2010, ISTH 2012).

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania danazolu we wskazaniach małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-431-14/2013, Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS), grudzień 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 10 grudnia 2013r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 353/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

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

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowane, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych zawierających substancje czynne:

- acyklowir - we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusowych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej,
- flukonazol - we wskazaniu: profilaktyka zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej, otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab.

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

- ketokonazol - we wskazaniu: profilaktyka zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej, otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab.

Uzasadnienie

Z przeglądu danych, w tym analizy kilku badań obserwacyjnych wynika, że acyklowir jest stosowany w profilaktyce zakażeń u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Oparte na konsensusie ekspertów wytyczne Osterborg 2009 rekomendują, stosowanie acyklowiru, w celu obniżenia ryzyka poważnej reaktywacji wirusa Herpes.

Stosowanie alemtuzumabu lub analogów puryn jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakażeń. Oparte o przegląd systematyczny wytyczne Freifeld 2011 r. rekomendują profilaktykę przeciw infekcjom grzybiczym Candida w grupach pacjentów, narażonych na zakażenia inwazyjne.



Należy zaznaczyć, że flukonazol nie jest aktywny wobec grzybów z rodzaju *Aspergillus*. W przypadku zakażeń kropidlakiem zaleca się stosowanie itrakonazolu.

Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej z 11 października 2013 r., pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ketokonazol zostały zawieszono, w związku z negatywną oceną stosunku spodziewanych korzyści do możliwych do przewidzenia zagrożeń, związanych ze stosowaniem tej substancji leczniczej.

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 **acyklowir, flukonazol i ketokonazol** 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 acyklowir, flukonazol i ketokonazol, 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
3	acyclovirum	Hascovir, tabl., 800 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990835782	115.2, Leki przeciwwirusowe - acyklowir - postaci do stosowania doustnego	Profilaktyka zakażeń wirusowych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej
4		Hascovir, tabl., 200 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991049515		
5		Hascovir, tabl., 400 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991052218		
6		Heviran, tabl. powl., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840014		
7		Heviran, tabl. powl., 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840113		
8		Heviran, tabl. powl., 800 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840229		
465	fluconazolom	Flucofast, kaps., 50 mg, 7 kaps., 5909990490516	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne	Profilaktyka zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab
466		Flucofast, kaps., 50 mg, 14 kaps., 5909990490523		
467		Flucofast, kaps., 150 mg, 1 kaps., 5909990490615		
468		Flucofast, kaps. twarde, 100 mg, 7 kaps. (blist.), 5909990662371		
469		Flucofast, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990662388		
470		Fluconazin, syrop, 5 mg/ml, 150 ml (but.), 5909991097219		
471		Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg, 1 tabl. (blist.), 5909990017874		
472		Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg, 3 tabl. (blist.), 5909990017881		
473		Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg, 28 tabl., 5909990780181		
474		Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml, 150 ml (but.), 5909990859511		
475	Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg, 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.), 5909990859610			

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia			
476		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 50 mg, 7 tabl. (blist.), 5909990859672					
477		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 100 mg, 7 tabl. (blist.), 5909990859719					
478		Flumycon, kaps., 50 mg, 14 kaps., 5909990356010					
479		Flumycon, kaps., 100 mg, 7 kaps., 5909990356119					
480		Flumycon, kaps., 100 mg, 28 kaps., 5909990356126					
481		Flumycon, kaps., 50 mg, 7 kaps. (blist.), 5909990652273					
482		Flumycon, syrop, 5 mg/ml, 150 ml, 5909990841707					
483		Flumycon, kaps., 150 mg, 1 kaps. (blist.), 5909991034115					
484		Flumycon, kaps., 200 mg, 7 kaps., 5909991034214					
485		Mycosyst, kaps., 100 mg, 7 kaps. (blist.), 5909990642533					
486		Mycosyst, kaps., 50 mg, 7 kaps. (blist.), 5909990980512					
487		Mycosyst, kaps., 100 mg, 28 kaps. (blist.), 5909990980611					
488		Mycosyst, kaps., 200 mg, 7 kaps. (blist.), 5909991118914					
548		ketoconazol			Ketoconazole Hasco, tabl. , 200 mg, 10 tabl. , 5909991045418	109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania do ustnego - pochodne imidazolu - ketokonazol	Profilaktyka zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab
549					Ketokonazol Polfarmex, tabl. , 200 mg, 10 tabl. (blist.), 5909991042615		
550	Ketokonazol Polfarmex, tabl. , 200 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909991042639						

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 białaczka limfocytowa (CLL, chronic lymphocytic leukemia; ICD-10: C91.1) chorobą nowotworową, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów B, co w rezultacie prowadzi do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia CLL to postać białaczkowa chłoniaka limfocytowego (SLL, small lymphocytic lymphoma), a jedyną różnicę stanowi pierwotne zajęcie szpiku kostnego z obecnością krążących we krwi małych limfocytów.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej.

Stosowanie alemtuzumabu lub analogów puryn jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych:

- alemtuzumab: wiryemia CMV, zakażenie CMV, inne zakażenia,
- analogi puryn: ciężkie zakażenia oportunistyczne, w tym reaktywacja wirusa utajonego, np. postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, półpasiec, wirus Epstein-Barr; zapalenie płuc.

Częstość występowania zakażeń po stosowaniu analogów puryn lub alemtuzumabu w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną waha się od 0 do 90%. Co najmniej dwie trzecie zgłaszanych zakażeń jest spowodowanych przez drobnoustroje oportunistyczne. Większość zakażeń pojawia się w pierwszych 6 tygodniach terapii, podczas gdy późne infekcje mogą się rozwinąć kilka miesięcy po zakończeniu leczenia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acyklowir

Acyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydu purynowego, który *in vitro* i *in vivo* hamuje namnażanie patogennych dla człowieka herpeswirusów, takich jak: wirus Herpes simplex (HSV) typu 1 i 2 oraz wirus Varicella-zoster (VZV).

Hamujące działanie acyklowiru na namnażanie wymienionych wirusów jest wysoce wybiórcze.

W komórkach nie zakażonych endogenna kinaza tymidynowa (TK) nie wykorzystuje skutecznie acyklowiru jako substratu, skutkiem czego toksyczne działanie leku na komórki ssaków jest niewielkie. Natomiast TK pochodzenia wirusowego, kodowana przez HSV i VZV, fosforyluje acyklowir do pochodnej monofosforanowej (analogu nukleozydu), która następnie ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, kolejno do dwufosforanu i trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru stanowi substrat dla wirusowej polimerazy DNA i jest przez nią wbudowywany w wirusowy DNA, co w rezultacie powoduje zakończenie syntezy łańcucha DNA wirusa i hamuje jego replikację.

Flukonazol

Flukonazol należy do klasy leków przeciwgrzybiczych – triazoli. Jest silnym i specyficznym inhibitorem syntezy ergosterolu przez grzyby. Flukonazol wykazuje dużą swoistość w stosunku do występujących u grzybów enzymów zależnych od cytochromu P-450. W jego obecności komórki grzyba nie mogą produkować ergosteroli i następuje nagromadzenie lanosterolu w komórkach grzyba. Brak ergosterolu w błonach komórkowych grzyba niszczy strukturę membran komórkowych oraz zaburza wiele czynności takich jak transport azotu, synteza chityny. W dużych stężeniach flukonazol może zwiększać saturację kwasów tłuszczowych błony komórkowej grzyba. W wyniku działania flukonazolu, wzrost i namnażanie grzybów nie jest możliwe. Flukonazol stosowany w dawce 50 mg na dobę przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenie testosteronu w surowicy krwi u mężczyzn ani na stężenie hormonów steroidowych u kobiet w wieku rozrodczym.

Ketokonazol

Ketokonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy pochodnych imidazolu, przeznaczonym do stosowania ogólnego.

Mechanizm działania leku polega na hamowaniu syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzyba. Ketokonazol hamuje syntezę ergosterolu poprzez przyłączanie cząsteczki leku do lanosterolo-14-alfademetylazy – enzymu cytochromu P450 grzyba, niezbędnego do syntezy ergosterolu z 14-alfametylosteroli (lanosterolu). Pod wpływem leku błona komórkowa traci szczelność i przestaje spełniać funkcje barierowe. U *Candida* spp. ketokonazol zaburza proces przekształcenia w postać micellarną, w następstwie czego rozwijają się jedynie komórki o zmniejszonej zdolności fagocytarnej. Lek wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Działanie ketokonazolu w warunkach *in vitro* obejmuje: dermatofity (*Microsporum* spp., *Epidermatophyton* spp., *Trichophyton* spp.), drożdżaki (*Candida albicans* i inne gatunki z rodzaju *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum*), grzyby dimorficzne (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*) oraz inne grzyby, np. *Sporotrichum schenckii*, *Phialophora* spp., *Blastomyces dermatitidis*).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta, w profilaktyce zakażeń wirusowych stosuje się gancyklowir, który jednak nie jest zalecany z uwagi na swoją toksyczność.

W opinii eksperta w przypadku profilaktyki zakażeń grzybiczych flukonazol nie jest aktywny w kierunku *Aspergillus*, zalecany jest mykafungin, amfoterycyna B (jedynie opóźnia zachorowanie na *Aspergillus*). Zaleca się również stosowanie itrakonazolu, ale z monitorowaniem jego hepatotoksyczności.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono pierwotnych badań, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania acyklowiru, flukonazolu i ketokonazolu w analizowanych wskazaniach. Odnaleziono

badania niższej jakości, w których analizowane leki były podawane w ramach profilaktyki przeciwwakażnej u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej, jednakże brak danych nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Acyklowir w profilaktyce zakażeń wirusowych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej

Oceny skuteczności dokonano na podstawie trzech badań obserwacyjnych, jednego badania retrospektywnego i jednego studium przypadków.

W włączonych badaniach uczestniczyło łącznie 316 pacjentów, którzy przyjmowali profilaktykę przeciwwirusową w postaci acyklowiru. Tylko w dwóch badaniach podano informacje odnośnie schematu dawkowania (400 – 1 200 mg) oraz czasu trwania profilaktyki – cały okres terapii i przez co najmniej 2 miesiące po jej zakończeniu lub do momentu wzrostu liczby komórek CD4+ do liczby 200 komórek/ μ l lub wyższej.

Częstość występowania reaktywacji CMV wśród pacjentów profilaktycznie przyjmujących acyklowir w włączonych badaniach wahała się od 0 do 35 procent. W analizowanych badaniach, stwierdzono 2 przypadki rozwinięcia się choroby zakaźnej (cytomegalii lub opryszczki), które leczono dalej poprzez dożylnie podanie gancyklowiru.

Przeprowadzony przegląd systematyczny wskazuje na miejsce acyklowiru w profilaktyce zakażeń u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną.

Flukonazol w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab

Oceny skuteczności dokonano w oparciu o jedno badanie retrospektywne porównujące skuteczność amfoteryny B i flukonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów neutropenicznych z chorobami rozrostowymi krwi, z których w większości zdiagnozowano ostrą białaczkę limfoblastyczną lub szpikową.

W ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej, wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo polimiksynę B (3 miliony jednostek/dzień), zawiesinę amfoteryny B (100 mg/3x dziennie – płukanie ust i następnie połknięcie) i inhalacje z amfoterycyny B (3x dziennie). Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie cyprofloksacynę w dawce 200mg/3x dziennie do momentu przekroczenia liczby neutrofilii powyżej 500/ μ l.

W badaniu uczestniczyło 124 pacjentów, spośród których 70 przydzielono do grupy przyjmującej amfoterycynę B i 54 do grupy przyjmującej flukonazol. Żadna z form profilaktyki nie wymagała jej przerwania z powodu wystąpienia nudności, wymiotów i niewydolności nerek lub wątroby.

Długość gorączki (>38 °C) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie przyjmujących amfoterycynę B, natomiast stosunek długość gorączki/długość neutropenii (ilość dni z temperaturą >38 °C/ilość dni z ANC <500 μ l) oraz poziom β -D glukanu był istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentów przyjmujących flukonazol. Zaobserwowano istotny statystycznie spadek izolatów grzybiczych w grupie próbek pochodzących od pacjentów przyjmujących flukonazol ($p < 0,001$). Podobnie, w grupie pacjentów przyjmujących flukonazol, zaobserwowano istotny spadek ilości izolatów grzybiczych w próbkach pochodzących z gardła i płwociny, natomiast ilość izolatów pochodzących tylko z próbek kału był wyższy niż w grupie pacjentów przyjmujących amfoterycynę B.

Zaobserwowano istotny statystycznie spadek ilości izolatów *Candida albicans* i *Candida glabrata* w grupie pacjentów przyjmujących flukonazol w porównaniu do grupy przyjmującej amfoterycynę B. Izolaty *C. albicans* stwierdzono u 1,8% pacjentów w grupie przyjmującej flukonazol i 8,3% w grupie pacjentów przyjmujących amfoterycynę B. Odpowiednio odsetek izolatów z *C. glabrata* wyniósł 5,5% i 12,6%. Nie zaobserwowano różnic w liczbie izolatów innych grzybów z rodzaju *Candida* (*C. krusei* i *C. tropicalis*). W żadnej z próbek nie stwierdzono grzybów z rodzaju *Aspergillus*. Częstość izolacji grzybów znacząco się obniżył w 4 miesiącu od rozpoczęcia profilaktyki flukonazolem.

Ketokonazol w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab

Z uwagi na brak zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność ketokonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących

analogi puryn lub alemtuzumab nie przedstawiono wyników dla tej substancji w ocenianym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Szacowane roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy wspólnej pacjenta i płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym dla:

- acyklowiru: ok. 218 tyś., 122 tyś. i 244 tyś. PLN,
- flukonazolu: ok. 195 tyś., 98 tyś. i 260 tyś. PLN,
- ketokonazolu: ok. 25 tyś., 12 tyś. i 32 tyś. PLN.

Szacowane roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym dla:

- acyklowiru: ok. 109 tyś., 61 tyś. i 122 tyś. PLN,
- flukonazolu: ok. 98 tyś., 49 tyś. i 130 tyś. PLN,
- ketokonazolu: ok. 12 tyś., 6 tyś. i 16 tyś. PLN.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku gdy profilaktyka nie wykaże 100% skuteczności.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i stanowi górną granicę oszacowania.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, które odnosiły się do: postępowania w terapii przewlekłej białaczki limfatycznej z wykorzystaniem alemtuzumabu (Osterborg 2009), diagnostyki, badań i postępowania w przewlekłej białaczce limfatycznej (Oscier 2013), wytycznych stosowania leków przeciwwirusowych u pacjentów neutropenicznych z nowotworem (Freifeld 2011) oraz wytycznych postępowania w chłoniakach niezłośliwych (NCCN 2013).

Oparte na konsensusie ekspertów wytyczne Osterborg 2009, rekomendują iż w celu obniżenia ryzyka poważnej reaktywacji wirusa herpes, wszyscy pacjenci powinni otrzymywać profilaktycznie acyklowir przez 6 miesięcy od czasu zakończenia leczenia alemtuzumabem. Poziom dowodu rekomendacji – empiryczny.

Wytyczne Oscier 2013, które oparto o przegląd systematyczny, rekomendują profilaktykę anty-HPV i anty-HZV u pacjentów wymagających intensywnej lub/i immunosupresyjnej terapii, u których stwierdzono seropozytywność, niską liczbę komórek CD4 lub z historią wcześniejszych infekcji herpeswirusami. Długość okresu stosowania profilaktyki jest kontrowersyjny. Rekomendacje podają od minimum dwóch miesięcy po zakończeniu terapii do uzyskania liczby komórek CD4 $>0,2 \cdot 10^9/l$. Pacjenci przyjmujący alemtuzumab powinni być monitorowani pod kątem reaktywacji CMV.

Oparte o przegląd systematyczny wytyczne Freifeld 2011, rekomendują profilaktykę przeciw infekcjom grzybiczym Candida w grupach pacjentów, którzy są narażeni na zakażenie inwazyjne. Flukonazol, itrakonazol, worikonazol, posakonazol, mykafungina lub kaspofungina są akceptowalnymi alternatywami. Profilaktyka przeciwgrzybicza nie jest rekomendowana u pacjentów u których oczekiwany okres neutropenii jest <7 dni. W odniesieniu do profilaktyki przeciwwirusowej, wytyczne rekomendują podawanie acyklowiru u pacjentów seropozytywnych przechodzących przeszczep allogenicznych komórek macierzystych lub terapię indukującą w białaczce. Terapia przeciwwirusowa (HSV lub VZV) jest wskazana tylko w przypadku klinicznych i laboratoryjnych dowodów aktywnej choroby wirusowej.

Wytyczne NCCN 2013 oparte o konsensus ekspertów rekomendują profilaktykę przeciwwirusową dla pacjentów, którzy są HBsAg-pozytywni i przechodzą terapię przeciwnowotworową. U pacjentów HBsAg-negatywnych, ale HBcAb-pozytywnych, profilaktyka przeciwwirusowa jest preferowanym sposobem postępowania. Odpowiedni czas terapii antywirusowej nie jest jednoznacznie określony,

jednak panel ekspertów rekomenduje profilaktykę trwającą do 12 miesięcy po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

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

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 354/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę 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: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (w odniesieniu do leków wymienionych w Tab. 1.).

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających wyżej wymienione substancje czynne nie zostały jednoznacznie potwierdzone w populacji pediatrycznej, a w szczególności u dzieci poniżej 6 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 **amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę** 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 amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę, 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 pozarejestracyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
20	amiodaronum	Opacorden, tabl. powł., 200 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990086818	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Tachyarytmie nadkomorowe
202	bisoprololum	Bisoratio 10, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015114		
203		Bisoratio 5, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015015		
204		Coronal 10, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633852		
205		Coronal 5, tabl. powł., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633791		
722	metoprololum	Metocard, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034420	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Tachyarytmie nadkomorowe, ekstrasystolie pochodzenia komorowego, migotanie przedsionków - u dzieci do 18 roku życia
723		Metocard, tabl. , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034529		
907	propafenonum	Polfenon, tabl. powł., 150 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990034123	30.0, Leki przeciwaritmiczne klasy I C - propafenon	Leczenie doraźne i profilaktyka nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory; Zaburzenia rytmu serca w zespole WPW oraz komorowe zaburzenia rytmu serca - u dzieci do 18 roku życia
908		Polfenon, tabl. powł., 300 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990034215		
909	propranololum	Propranolol WZF, tabl. , 10 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	Leczenie tachyarytmii nadkomorowych i komorowych - u dzieci do 18 roku życia
910		Propranolol WZF, tabl. , 40 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112210		
1058		Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5ml, 100 ml, 5909990317516	197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia
1121	sotalolum	Biosotal 160, tabl. , 160 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990365814	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	Leczenie komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca - u dzieci do 18 roku życia
1122		Biosotal 40, tabl. , 40 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990365715		
1123		Biosotal 80, tabl. , 80 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990365616		
1124		SotaHEXAL 160, tabl. , 160 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990309115		
1125		SotaHEXAL 40, tabl. , 40 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909991014711		
1126		SotaHEXAL 80, tabl. , 80 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990309016		
1186	theophyllinum	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990665419	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia
1187		Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990450114		
1188		Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg, 30 kaps. (3		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		blist.po 10 szt.), 5909990450213	przedłużonym uwalnianiu	
1189		Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl., 5909990261215		
1190		Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990803910		
1191		Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990149926		

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

Częstoskurcze nadkomorowe

Częstoskurcz nadkomorowy (SVT) to każdy rytm o częstotliwości $>100/\text{min}$, który powstaje powyżej pęczka Hisa. Częstoskurcz nadkomorowy może być napadowy lub ustawiczny ($>50\%$ czasu doby). Nawrotny częstoskurcz węzłowy arytmia o często łagodnym przebiegu i rzadko stanowi zagrożenie dla życia chorego. Gdy napady są coraz częstsze i nie ustępują samoistnie, jakość życia może się znaczenie pogorszyć i pojawia się konieczność zgłoszenia do lekarza. Arytmia może się pojawić lub nasilić w podeszłym wieku, co grozi zaburzeniami hemodynamicznymi, wywołaniem zawrotów głowy, utratą przytomności, a także bólami w klatce piersiowej.

Szacuje się, że częstość występowania SVT w populacji ogólnej wynosi 0,2-0,35%.

Napadowy częstoskurcz nadkomorowy oraz przedsionkowo-komorowy są najczęstszymi objawowymi zaburzeniami rytmu serca u dzieci. Częstość występowania ocenia się od 1:250 do 1:1000 dzieci, może się pojawić w każdym wieku, poczynając od życia płodowego, u dzieci z prawidłowym sercem lub z chorym sercem. U dzieci najmłodszych występuje częściej niż u starszych.

Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a

Zespół Wolffa–Parkinsona–White'a (WPW) to wrodzona nieprawidłowość, należąca do tzw. zespołów preekscytacji, polegająca na istnieniu pęczka mięśniowego umożliwiającego pobudzenie części komory poza fizjologicznym układem przewodzącym. Za kliniczny zespół Wolffa–Prakinsona–White'a odpowiada pęczek Kenta, łączący przedsionek z komorą poprzez bruzdę przedsionkowo-komorową.

Podstawowym objawem zespołu WPW są napady kołatania serca. Niekiedy występują omdlenia, wymagające hospitalizacji, zwłaszcza u osób po przebytych zatrzymaniu czynności serca. Badanie w czasie napadu arytmii ujawnia szybki rytm serca (140-250/min). U chorych z wolną drogą dodatkową częstoskurcz jest wolniejszy (120-140/min) i często ma charakter przewlekły.

Częstość występowania elektrokardiograficznych cech preekscytacji w ogólnej populacji szacuje się na 0,15 – 0,25% w ogólnej populacji.

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków (AF) to najczęstsza tachyarytmia nadkomorowa, którą cechuje szybka, nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm komór. Migotaniu przedsionków (szczególnie postaci napadowej) najczęściej towarzyszą nasilone objawy kliniczne, chociaż możliwy jest przebieg zupełnie bezobjawowy (nieme migotanie przedsionków). Objawy podmiotowe: kołatanie serca, poty, osłabienie i upośledzona tolerancja wysiłku, omdlenia lub zawroty głowy.

Migotanie przedsionków występuje u 1-2% osób dorosłych, częściej u mężczyzn. W populacji ogólnej $\sim 85\%$ chorych z migotaniem przedsionków ma >65 lat. Częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem: występuje u 0,5% osób w wieku 40-50 lat i u $>10\%$ osób w wieku 80-89 lat. W 25-35%

przypadków jest to migotanie przedsionków napadowe, w 15-25% - przetrwałe, a w 40-50% - utrwalone.

Migotanie przedsionków u dzieci występuje bardzo rzadko. Najczęściej ma związek z korekcją wewnątrzpredsionkową wrodzonej wady serca, zwężeniem zastawki dwudzielnej. Częściej występuje u dzieci z zespołem WPW.

Trzepotanie przedsionków

Trzepotanie przedsionków (AFI) jest szybkim, uporządkowanym rytmem przedsionkowym o częstotliwości zwykle 250-350/min. Najczęściej występuje kołatanie serca, duszność, osłabienie lub ból w klatce piersiowej; rzadko arytmia przebiega bezobjawowo.

Arytmia może mieć charakter napadowy, z samoistnie ustępującymi epizodami, lub przetrwały. Najczęściej jest typu nawrotowego i może się przekształcić w utrwalone AF.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa. Komorowe zaburzenia rytmu serca mogą występować u dzieci z prawidłowym sercem oraz z chorobą serca. Najczęściej rejestruje się pojedyncze pobudzenia dodatkowe komorowe; pobudzenia te mogą być jedno- lub wielokształtne, układają się między pobudzeniami prawidłowymi po dwa (pary), a gdy postępują po sobie przynajmniej 3 pobudzenia komorowe o częstości ponad 120/min, mówi się o częstoskurczu komorowym. Arytmia jest tym groźniejsza, im szybszy jest rytm serca i dłuższy częstoskurcz.

Sporadycznie u dzieci występują trzepotanie czy migotanie komór, stanowiące stan zagrożenia życia. U dzieci z pojedynczymi pobudzeniami dodatkowymi komorowymi zwykle nie stwierdza się żadnych objawów, a zaburzenia są często rozpoznawane przypadkowo. Nasilenie arytmii może spowodować ból czy „niepokój” w klatce piersiowej, uczucie szybkiego bicia serca, zdarzają się mroczki przed oczami, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, sporadycznie zasłabnięcia, utraty przytomności również z drgawkami oraz nagłe zatrzymanie krążenia. Przy współistniejącej chorobie serca objawy są bardziej nasilone

i szybciej występują; częściej obserwuje się niewydolność serca. Przyczyną nagle pojawiającej się arytmii komorowej mogą być zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne, podawane leki, uszkodzenie mięśnia sercowego (np. zapalne).

Arytmie komorowe są powszechne. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem i uszkodzeniem serca.

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego

Ekstrasystolie pochodzenia komorowego to inaczej dodatkowe pobudzenia komorowe. Ekstrasystolia pochodzenia komorowego najczęściej rozpoznawana jest przypadkowo w rejestracji 24-EKG metodą Holtera.

W niektórych przypadkach, szczególnie u chorych z dysfunkcją lewej komory, pacjenci mogą odczuwać niemiernie uderzenia serca, wypadanie rytmu, uczucie niepokoju, a nawet omdlenia. Wskazane jest wykonanie badań dodatkowych, takich jak: standardowe EKG – w celu określenia morfologii PVCs, test wysiłkowy, badanie echokardiograficzne, które pozwalają na wykluczenie bądź potwierdzenie organicznej choroby serca. U osób bez organicznej choroby serca występowanie PVCs nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej (SCD – sudden cardiac death). Natomiast w populacji z pozawałowym uszkodzeniem serca częste występowanie ektopii komorowej (w wielu publikacjach jako wartość progową uznaje się 10 PVCs/godz.) powoduje wzrost ryzyka SCD w długoletniej obserwacji. Należy również pamiętać, że częste i długotrwałe PVCs mogą przyczynić się do powstania kardiomiopatii tachyarytmicznej.

Dodatkowe pobudzenia komorowe (PVC) występują u dzieci stosunkowo często. Pojedyncze PCV rejestruje się w zapisach EKG u 0,3-0,7% dzieci, a w badaniu holterowskim w 18-33% przypadków. Dodatkowe pobudzenia komorowe występują częściej u dziewcząt (0,534%) niż u chłopców (0,497%).

Bradykardia

Bradykardia u dzieci jest najczęściej bezobjawowa. Jej przyczynami mogą być: niedotlenienie, kwasica, ciężka hipotensja.

Bradykardia zatokowa może być między innymi spowodowana infekcją, nadmiernym napięciem nerwu błędnego, niedoczynnością tarczycy, zwiększonym stężeniem potasu czy wapnia, obniżoną temperaturą, niedotlenieniem, chorobą węzła zatokowego, stosowaniem leków. U intensywnie ćwiczących dzieci może wystąpić wolniejsza czynność serca niż u nieuprawiających sportu rówieśników. Po usunięciu przyczyny najczęściej rytm serca ulega normalizacji.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Amiodaron

Amiodaron jest lekiem przeciwartmicznym należącym do klasy III wg Vaughan-Williamsa. Przedłuża czas trwania potencjału błonowego wszystkich komórek mięśnia sercowego, przedłuża okres refrakcji i niekompetencyjnie blokuje receptory α - i β -adrenergiczne. Amiodaron działa podobnie do leków przeciwartmicznych klasy I poprzez blokowanie nieaktywne kanałów sodowych. Z drugiej strony blokowanie kanałów potasowych jest typowe dla klasy III leków przeciwartmicznych. Okres refrakcji jest wydłużony we wszystkich tkankach serca. Amiodaron hamuje przewodzenie w przedsionkach i węźle przesionkowo-komorowym. W wyniku jego działania zmniejsza się częstotliwość akcji serca, wydłuża się odcinek PR i QT, następuje spłaszczenie fali T, pojawia się odcinek U, zmieniać może się kształt załamka T.

Amiodaron rozszerza naczynia wieńcowe i zmniejsza opory naczyń obwodowych. Jednakże długie stosowanie amiodaronu nie wpływa znacząco na hemodynamikę. Amiodaron podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg masy ciała ma słabe działanie inotropowe ujemne. To działanie rzadko jest przyczyną przerwania leczenia u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca.

Bisoprolol

Bisoprolol jest silnym, wysoce wybiórczym lekiem blokującym receptory beta1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i właściwości stabilizujących błonę komórkową. Tak jak w przypadku innych beta1-adrenolityków mechanizm działania w nadciśnieniu nie jest jasny, wiadomo jednak, że bisoprolol znacząco zmniejsza stężenie reniny w osoczu. U pacjentów z dławicą piersiową, blokada receptorów beta1-adrenergicznych powoduje zwolnienie czynności serca i w konsekwencji zmniejszenie zapotrzebowania na tlen. Z tego względu bisoprolol skutecznie eliminuje lub zmniejsza objawy.

Metoprolol

Metoprolol jest selektywnym lekiem β 1-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory β 1-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów β 2-adrenergicznych. Metoprolol wykazuje jedynie nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie ma właściwości agonistycznych. Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin (uwalnianych zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza efekt wywołany przez nagły wyrzut katecholamin, takie jak tachykardia, zwiększona pojemność minutowa i kurczliwość serca, a ponadto obniża ciśnienie tętnicze krwi. W razie konieczności, u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc metoprolol może być podawany w połączeniu z lekami β 2-adrenomimetycznymi.

Propafenon

Propafenon jest lekiem przeciwartmicznym, stabilizującym błony komórkowe oraz blokującym kanał sodowy (grupa IC wg Vaughan-Williamsa). Lek hamuje szybki prąd sodowy, powodując zwolnienie prędkości narastania fazy 0 potencjału czynnościowego. Wydłuża nieco czas trwania potencjału czynnościowego komórek mięśnia serca, skraca czas trwania potencjału czynnościowego we włóknach Purkiniego. Propafenon zmniejsza szybkość powstawania potencjału czynnościowego powodując tym samym zmniejszenie szybkości przewodzenia bodźców (działanie dromotropowo ujemne). Czas refrakcji w przedsionku, węźle przesionkowo-komorowym i komorach ulega wydłużeniu. U pacjentów z zespołem WPW propafenon wydłuża czas refrakcji w dodatkowych drogach przewodzenia.

Propafenon wykazuje też słabe właściwości β -adrenolityczne.

Propranolol

Propranolol jest kompetencyjnym antagonistą receptorów adrenergicznych beta1 i beta2. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas stosowania preparatu doustnie. Kompetencyjny antagonizm wobec receptorów beta został wykazany u ludzi poprzez równoległe przesunięcie w prawo krzywej zależności dawka-częstość rytmu serca dla beta agonisty, takiego jak izoprenalina. Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie inotropowo ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyównanej niewydolności serca.

Salbutamol

Salbutamol jest selektywnym agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych, powodującym krótkotrwałe (4–6 godzin), szybko występujące (działanie rozpoczyna się w ciągu 5 minut) rozszerzenie oskrzeli w przypadku odwracalnej obturacji dróg oddechowych.

Salbutamol w dawkach leczniczych pobudza receptory β_2 -adrenergiczne w mięśniach gładkich oskrzeli. Ze względu na jego szybki początek działania lek jest zalecany w leczeniu napadów astmy.

Sotalol

D-, L-sotalol jest niewybiórczym lekiem β -adrenolitycznym, nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani właściwości stabilizujących błonę komórkową.

Sotalol ma zarówno działanie charakterystyczne dla leków β -adrenolitycznych (klasa II leków przeciwaritmicznych) jak i powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (klasa III leków przeciwaritmicznych). Sotalol wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego w mięśniu sercowym, opóźniając fazę repolaryzacji. Główne działanie sotalol polega na wydłużeniu okresu refrakcji w przedsionkach, komorach i dodatkowych drogach przewodzenia.

Wyrazem mechanizmów działania typowych dla klasy II i III leków przeciwaritmicznych w zapisie EKG jest wydłużenie odstępu PR, QT i QTC (odstęp QT skorygowany dla rytmu serca) bez istotnych zmian czasu trwania zespołu QRS.

Teofilina

Teofilina należy do grupy metyloksantyn (pochodnych puryny). Jej szeroki zakres działania obejmuje: Działanie na układ oddechowy: działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń płucnych; poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego; hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i innych komórek biorących udział w reakcji zapalnej; zmniejszenie nasilenia spowodowanego skurczu oskrzeli; zmniejszenie nasilenia natychmiastowych i późnych reakcji astmatycznych; zwiększenie kurczliwości przepony.

Działanie na inne układy: zmniejszenie nasilenia duszności; rozszerzenie naczyń krwionośnych; działanie rozkurczające mięśnie gładkie (np. pęcherzyka żółciowego, przewodu pokarmowego); hamowanie kurczliwości macicy; dodatnie inotropowe i chronotropowe działanie na serce; pobudzenie mięśni szkieletowych; zwiększenie wydalania moczu; pobudzenie czynności wewnątrzwydzielniczej i zewnątrzwydzielniczej (np. zwiększone wydzielanie kwasu solnego w żołądku, zwiększone wydzielanie amin katecholowych przez nadnercza).

Mechanizm działania teofiliny nie jest dotąd w pełni poznany.

Hamowanie fosfodiesterazy powodujące zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP może odgrywać rolę tylko w przypadku, gdy stężenia teofiliny są w górnej granicy zakresu terapeutycznego.

Do innych proponowanych mechanizmów działania zalicza się: blokowanie receptorów adenylinowych, antagonizm w stosunku do prostaglandyn i zmianę rozmieszczenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Te działania są jednak obserwowane tylko po podaniu dużych dawek teofiliny.

Alternatywne technologie medyczne

Amiodaron w zaburzeniach rytmu serca w przebiegu WPW, migotaniu i trzepotaniu przedsionków, napadowych tachyarytmiami nadkomorowych, częstoskurczu komorowym oraz migotaniu komór – u dzieci do 18 roku życia: Leki antyarytmiczne z tej samej klasy* (klasy III: sotalol, dronedaron).

Bisoprolol w tachyarytmach nadkomorowych: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych (klasa II: beta-blokery).

Metoprolol w tachyarytmach nadkomorowych u dzieci do 18 roku życia: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych (klasa II: beta-blokery), amiodaron, flekainid.

Metoprolol w ekstrasystoliach pochodzenia komorowego: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych* (klasa II: beta-blokery).

Metoprolol w migotaniu przedsionków: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych* (klasa II: beta-blokery), amiodaron, flekainid.

Propafenon w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory: leki z tej samej klasy leków antyarytmicznych* (klasa Ic: flekainid), amiodaron, sotalol.

Propafenon w zaburzeniach rytmu serca w zespole WPW u dzieci do 18 roku życia: flekainid, beta-blokery (metoprolol), propranolol, amiodaron.

Propafenon w komorowych zaburzeniach rytmu serca u dzieci do 18 roku życia: amiodaron, beta-blokery (metoprolol, propranolol).

Propranolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci do 18 roku życia: flekainid, sotalol, amiodaron, digoksyna, atenolol.

Salbutamol w bradykardii u dzieci do 18 roku życia: teofilina.

Sotalol w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia: leki antyarytmiczne z tej samej klasy* (klasy III: amiodaron, dronedaron).

Teofilina w bradykardii u dzieci do 18 roku życia: nie zidentyfikowano[^], terapia standardowa.

Nie udało się zidentyfikować potencjalnych komparatorów we wskazaniu bradykardia, w przypadku bradykardii objawowej konieczne może być użycie stałej symulacji serca. W farmakoterapii leczenia bradykardii niektóre źródła powołują się na skuteczność leczenia przy użyciu teofiliny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a, migotania i trzepotania przedsionków, napadowych tachyarytmii nadkomorowych, częstoskurczu komorowego oraz migotania komór u dzieci do 18 roku życia

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo amiodaronu w leczeniu różnych typów komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca.

Autorzy większości badań nie przedstawili wyników dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa na poszczególne rodzaje arytmii a jedynie na całą populację. Jedynie w badaniu Drago 1998 podano wyniki skuteczności również dla pacjentów z zaburzeniami serca z zespołem WPW, którzy stanowili 30% całej populacji w badaniu. Natomiast w badaniu Ethedrige 2001, przy ocenie epizodów bezobjawowego częstoskurczu podano wyniki również dla poszczególnych rodzajów arytmii. Jednakże również w próbach klinicznych Drago 2001 i Ethedrige 2001, ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ogółem. Okres obserwacji, we włączonych do analizy badaniach wynosił od 8 do 23 miesięcy.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami układu oddechowego i dolnych dróg oddechowych, zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami wątroby i dróg żółciowych. Podobna sytuacja występuje w profilu bezpieczeństwa zaprezentowanym w ChPL, tylko że częściej niż w FDA występują zaburzenia oka.

W analizowanych badaniach wykazano, iż amiodaron jest wyjątkowo skutecznym lekiem, mogącym znaleźć zastosowanie w zwalczaniu poważnych arytmii nawet u najmłodszych dzieci. Jednak wskaźnik działań niepożądanych związany ze stosowaniem amiodaronu jest wysoki.

Wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania amiodaronu w leczeniu zaburzeń rytmu serca w przebiegu WPW, migotania i trzepotania przedsionków, napadowych tachyarytmii nadkomorowych, częstoskurczu komorowego oraz migotania komór u dzieci do 18 roku życia jest ograniczone.

Bisoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych

Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym w innych krajach.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie pierwotne Katritsis 2003 (RCT, double blind). Należy podkreślić, że wskazaniem pozarejestacyjnym dla leku bisoprolol jest leczenie tachyarytmii nadkomorowych, obejmujące m.in. migotanie i trzepotanie przedsionków, częstoskurcze nadkomorowe czy tachyarytmie zatokowe, a odnalezione badanie odnosi się jedynie do niewielkiej subpopulacji pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków. Przetrwałe migotanie przedsionków stanowi jedynie 15-25% ogólnego migotania przedsionków.

Przeprowadzona analiza na podstawie 1 badanie RCT wykazała, iż zastosowanie bisoprololu w utrzymywaniu rytmu zatokowego w pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków pacjentów nie przynosi istotnej statystycznie poprawy w efektach zdrowotnych względem komparatora (częstość nawrotu AF, czas do wystąpienia AF). Zatem można stwierdzić, iż wnioski o skuteczności i bezpieczeństwie bisoprololu we wskazaniu innym niż w ChPL jest bardzo ograniczone.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca (bradykardia), zaburzenia neurologiczne (zawroty głowy, omdlenia, zaburzenia czucia, utrata przytomności, niedoczulica, senność) oraz zaburzenia naczyniowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany przez FDA był zbieżny z profilem zaprezentowanym w ChPL, z wyjątkiem zaburzeń pokarmowych, które były częściej odnotowywane w ChPL.

Metoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych – u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie metoprololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, błędy związane z błędami medycznymi oraz zaburzenia pokarmowe lub oddechowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Metoprolol w leczeniu ekstrasystolii pochodzenia komorowego – u dzieci do 18 roku życia.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie metoprololu w leczeniu ekstrasystolii pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi,

zaburzeniami rytmu serca, błędy związane z błędami medycznymi oraz zaburzenia pokarmowe lub oddechowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Metoprolol w leczeniu migotania przedsionków – u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie metoprololu w leczeniu migotania przedsionków u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, błędy związane z błędami medycznymi oraz zaburzenia pokarmowe lub oddechowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Propafenon w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 wiarygodny i aktualny przegląd systematyczny dla ocenianej interwencji. Autorzy przeglądu oceniali skuteczność i bezpieczeństwo leków antyarytmicznych w utrzymaniu rytmu zatokowego po kardiowersji AF. Jednym z ocenianym leków był propafenon. Jego efektywność kliniczną w przeglądzie oceniano w porównaniu z placebo oraz innymi lekami antyarytmicznymi (flekainid, amiodaron). Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym.

Nie zidentyfikowano ponadto żadnych dowodów naukowych (badania pierwotne, przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne) dla zastosowania propafenonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez cech istotnego przerostu lewej komory.

Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej, jak również rekomendacji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Propafenon okazał się lekiem skutecznym w zapobieganiu nawrotom AF. W porównaniu z placebo, propafenon jest skuteczniejszy w częstości wystąpienia nawrotu AF. Natomiast więcej rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych odnotowano w grupie z propafenonem. W porównaniu propafenonu z flekainidem nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku ogólnej śmiertelności, wystąpienia nawrotu AF, rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia proarytmii.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami neurologicznymi, nieprawidłowościami diagnostycznymi w badaniach serca i naczyń, zaburzeniami pokarmowymi. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany, dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Mając powyższe na uwadze można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa w raportach FDA jest zbliżony z ChPL.

Wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania propafenonu w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory jest ograniczone.

Propafenon w leczeniu zaburzeń rytmu serca w zespole WPW – u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie propafenonu w zaburzeniach rytmu serca u do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych

analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopismach medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji refundacyjnej ani decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami neurologicznymi, nieprawidłowościami diagnostycznymi w badaniach serca i naczyń, zaburzeniami pokarmowymi. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany, dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Propafenon w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia

Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej ani rekomendacji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowane 3 badania pierwotne bez grupy kontrolnej, opisujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo propafenonu w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż propafenon jest mało skuteczny w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca. Natomiast częstość działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem jest niewielka. Potwierdzają to wyniki badania na dużej liczbie pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Elektrofizjologiczne działania niepożądane i zaburzenia sercowe: wystąpiły u 5 pacjentów (2,3%).

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami neurologicznymi, nieprawidłowościami diagnostycznymi w badaniach serca i naczyń, zaburzeniami pokarmowymi. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany, dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Mając powyższe na uwadze można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa w raportach FDA jest zbliżony z ChPL.

Można stwierdzić, iż wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie propafenonu w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca jest bardzo ograniczone.

Propranolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci do 18 roku życia

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Następujące interwencje zostały uznane za adekwatne w ocenie porównawczej: leki antyarytmiczne. We włączonym badaniu komparatorem dla ocenianej interwencji była digoksyna.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie propranololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci.

Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianych substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 1 badanie RCT (Sanatani 2012), w którym oceniano efektywność kliniczną propranololu w populacji pediatrycznej z częstoskurczami nadkomorowymi.

Badanie Sanatani 2012 charakteryzuje się wysoką wiarygodnością. We włączonym badaniu zastosowano losowy przydział pacjentów do grup. Badanie były podwójnie zaślepienie. Długość okresu obserwacji (6 msc lub do wystąpienia zakładanego punktu końcowego), co umożliwi wnioskowanie o skuteczności propranololu. W ocenie skuteczności wykorzystano istotne klinicznie punkty końcowe, końcowe takie jak: wystąpienie nawrotu SVT

w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia wymagającego przerwania leczenia, wystąpienie nawrotu SVT wymagającego modyfikacji leczenia (>5 dni od przyjęcia leku), wystąpienie nawrotu SVT samoistnie ustępującego (>5 dni od przyjęcia leku), jak również działania niepożądane.

Jednakże nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych, w których oceniano propranolol w populacji pediatrycznej z tachyarytmiami komorowymi. Także wnioskowanie o skuteczność propranololu można odnieść wyłącznie do pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, oraz błędy medyczne. Profilu bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany (zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe i zaburzenia psychiczne). Profil bezpieczeństwa w raportach FDA jest zbliżony z ChPL.

Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania propranololu w leczeniu tachyarytmii komorowych i nadkomorowych u dzieci jest ograniczone.

Salbutamol w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie salbutamolu w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopismach medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianych substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami układu oddechowego, terapeutycznym i nieterapeutycznym wpływem, zaburzeniami oskrzeli lub zaburzeniami rytmu serca. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest stosunkowo zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. W ChPL, w przeciwieństwie do FDA, zaburzenia ze strony układu oddechowego występowały bardzo rzadko.

Sotalol w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca – u dzieci do 18 roku życia

W rekomendacji wydanej w 2013 roku przez EHRA/AECP zaleca się stosowanie sotalolu u dzieci podawanego doustnie: w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci > 5 roku życia oraz u dzieci < 5 roku życia, jak również w zespole WPW i kołatach serca z indukowanym trwałym częstoskurczu nadkomorowych podczas badania elektrofizjologicznego u dzieci > 5 roku życia oraz w idiopatycznym, jednokształtnym częstoskurczu komorowym.

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Następujące interwencje zostały uznane za adekwatne w ocenie: amiodaron, dronedaron (leki antyarytmiczne z tej samej klasy).

Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej, jak również rekomendacji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Do analizy włączono 5 badań bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność sotalolu u pacjentów pediatrycznych z komorowymi i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca (m.in. nawrotny częstoskurcz nadkomorowy, AET, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy). We włączonych do analizy badaniach odsetek pacjentów, z komorowymi zaburzeniami rytmu serca był niewielki.

W analizowanych badaniach okres obserwacji wyniósł od 15,5-39 msc. Sotalol podawany był w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami, najczęściej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przy zastosowaniu innych leków antyarytmicznych.

W analizowanych badaniach wykazano, że sotalol jest bardzo skutecznym lekiem w leczeniu różnego typu arytmii w populacji pacjentów pediatrycznych, w szczególności w leczeniu nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, bez znaczących działań niepożądanych.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca,

nieprawidłowościami diagnostycznymi w badaniach serca i naczyń oraz zaburzeniami neurologicznymi i terapeutycznym i nieterapeutycznym wpływem leku.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia układu rozrodczego.

Wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania sotalolu w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia jest ograniczone.

Teofilina w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie teofiliny w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopismach medycznych. Nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji ani decyzji refundacyjnej dla omawianej substancji w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami neurologicznymi, błędami medycznymi, zachowaniami samobójczymi lub zaburzeniami pokarmowymi. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia immunologiczne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a, migotania i trzepotania przedsionków, napadowych tachyarytmii nadkomorowych, częstoskurczu komorowego oraz migotania komór u dzieci do 18 roku życia.

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną amiodaron przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić pacjenci z zaburzeniami rytmu serca w przebiegu zespołu WPW, z migotaniem i trzepotaniem przedsionków, z napadowymi tachyarytmiami nadkomorowymi, z częstoskurczem komorowym oraz migotaniem komór u dzieci do 18 roku życia wynoszą 1 241 079 PLN.

Bisoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną bisoprolol przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z tachyarytmiami nadkomorowymi wynoszą 85 358 660 PLN.

Metoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych – u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną metoprolol przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z tachyarytmiami nadkomorowymi – u dzieci do 18 roku życia wynoszą 289 647 PLN.

Metoprolol w leczeniu ekstrasystolii pochodzenia komorowego – u dzieci do 18 roku życia.

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną metoprolol przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z ekstrasystoliami pochodzenia komorowego – u dzieci do 18 roku życia wynoszą 513 100 PLN.

Metoprolol w leczeniu migotania przedsionków – u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną metoprolol przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z migotaniem przedsionków – u dzieci do 18 roku życia wynoszą 75 726 PLN.

Propafenon w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną propafenon przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków

bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory wynoszą 16 465 168 PLN.

Propafenon w leczeniu zaburzeń rytmu serca w zespole WPW – u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną propafenon przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z zaburzeniami serca w zespole WPW poniżej 18 roku życia wynoszą 752 100 PLN.

Propafenon w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną propafenon przy założeniu, iż populację docelową będą stanowić pacjenci z komorowymi zaburzeniami rytmu serca - pacjenci poniżej 18 roku życia wynoszą 1 200 613 PLN.

Propranolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną propranolol przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych z tachyarytmiami nadkomorowymi oraz komorowymi u dzieci wynoszą 154 698 PLN.

Salbutamol w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną salbutamolu przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych z bradykardią poniżej 18 roku życia wynoszą 4 958 PLN.

Sotalol w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca – u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną sotalolu przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych z komorowymi i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca u dzieci do 18 wynoszą 10 789 048 PLN.

Teofilina w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia

Szacowane koszty ponoszone na leki zawierające substancję czynną teofiliny przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych bradykardią poniżej 18 roku życia wynoszą 455 600 PLN.

Koszty łączne

W wariantcie podstawowym szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 117 300 397 PLN. Największe koszty są ponoszone na substancje czynne bisoprololum (85 358 660 PLN) stosowany w tachyarytmii nadkomorowych i metoprololum (18 417 881 PLN) stosowany w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych, ekstrasystolii pochodzenia komorowego oraz migotaniu przedsionków u dzieci do 18 roku życia.

W wariantcie minimalnym szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 92 242 933 PLN. Największe koszty są ponoszone na substancje czynne bisoprololum (68 882 920 PLN) stosowany w tachyarytmii nadkomorowych i sotalolum (10 789 048 PLN) stosowany w leczeniu nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia.

W wariantcie maksymalnym szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 142 357 861 PLN. Największe koszty są ponoszone na substancje czynne bisoprololum (101 834 400 PLN) stosowany w tachyarytmii nadkomorowych i propafenonum (26 769 523 PLN) stosowany we wskazaniach: leczenie doraźne i profilaktyka nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW - u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca - u dzieci do 18 roku życia.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a, migotania i trzepotania przedsionków, napadowych tachyarytmii nadkomorowych, częstoskurczu komorowego oraz migotania komór u dzieci do 18 roku życia

Odnaleziono dwie rekomendacje: EHRA/AEPC 2013 i Starship Children's Health 2010.

Rekomendacje EHRA/AEPC 2013 zalecają stosowanie amiodaronu u niemowląt i dzieci podawanego i.v.:

- w leczeniu w ostrej fazie u chorych w stabilnym stanie hemodynamicznym w miarowym częstoskurczu z wąskimi zespołami QRS – siła dowodu IIb/B,
- w leczeniu w ostrej fazie u chorych z częstoskurczem przebiegającym z szerokimi zespołami QRS (nieznanego pochodzenia) – siła dowodu IIb.
- zaleca się stosowanie amiodaronu u niemowląt i małych dzieci podawanego doustnie w leczeniu przewlekłym nawracających VT i SVT:
- w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci >5 roku życia – siła dowodu: IIb,
- w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci <5 roku życia – siła dowodu: IIb,
- w zespole WPW i kołataniami serca z indukowanym trwałym częstoskurczu nadkomorowych podczas badania elektrofizjologicznego u dzieci > 5 roku życia – siła dowodu: IIb,
- w idiopatycznym, jednokształtnym częstoskurczu komorowym.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków wydłużających odstępowanie QT, niewydolności serca.

Rekomendacje Starship Children's Health z roku 2010 zalecają stosowanie amiodaronu u niemowląt i dzieci w leczeniu częstoskurczu komorowego oraz nadkomorowego, w szczególności w leczeniu częstoskurczu przedsionkowego, a zwłaszcza w trzepotaniu przedsionków u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie adenozyną, w leczeniu zespołu WPW oraz w leczeniu „stabilnych” częstoskurczu komorowych (droga podania: i.v.).

Bisoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: ESC/EHRA 2010, ACC/AHA/ESC 2003 i NICE 2006.

Rekomendacje ESC/EHRA 2010 zalecają stosowanie beta-blokerów (bisoprololu) u chorych z napadowym, przetrwałym lub utrwalonym AF wymagających kontroli częstości rytmu komór. Beta-blokery odznaczają się szczególną skutecznością w przypadku pobudzenia układu adrenergicznego lub objawów niedokrwienia mięśnia sercowego skojarzonych z AF. W kilku badaniach wykazano skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia beta-blokerami w porównaniu z placebo lub digoksyną.

Rekomendacje ACC/AHA/ESC z 2003 roku zalecają stosowanie beta-blokerów:

- U pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym i regularnymi częstoskurczami z wąskimi zespołami QRS,
- U pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym i regularnymi częstoskurczami z szerokimi zespołami QRS nieznanego pochodzenia,
- U pacjentów z niewłaściwymi częstoskurczami zatokowymi,
- U pacjentów z ogniskowymi częstoskurczami i nienapadowymi częstoskurczami.

Wytyczne NICE z 2006 roku rekomendują:

- U pacjentów z przetrwałym AF, którzy wymagają leków antarytmicznych do utrzymania rytmu zatokowego i którzy mają strukturalną chorobę serca podanie standardowych beta-blokerów jako początkowa opcja leczenia,

- U pacjentów z przetrwałym AF, którzy wymagają leków antarytmicznych do utrzymania rytmu zatokowego i którzy nie mają strukturalnej choroby serca podanie standardowych beta-blokerów jako początkowa opcja leczenia,
- U pacjentów z utrwalonym AF, do kontroli rytmu serca, podanie beta-blokerów jako początkowa opcja leczenia w monoterapii,
- U pacjentów z utrwalonym AF, u których monoterapia nie jest właściwa, podanie beta-blokerów lub antagonistów wapnia z digoksyną,
- U pacjentów z objawami napadów (z lub bez strukturalnej choroby serca) podawanie standardowych beta-blokerów jako początkowa opcja leczenia.

Metoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych – u dzieci do 18 roku życia

Przeprowadzono przegląd rekomendacji klinicznych zastosowania metoprololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u dzieci do 18 roku życia, zarówno w Polsce, jak również w Europie, Stanach Zjednoczonych. Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną EHRA/AEPC 2013 ogólnie odnoszącą się do stosowania beta-blokerów. Rekomendacja zaleca stosowanie beta-blokerów podawanych doustnie u dzieci >5 roku życia w pojedynczych lub rzadko występujących częstoskurczach nadkomorowych (bez preekscytacji).

Propafenon w leczeniu doraźnym i profilaktyce nawrotów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zwłaszcza u chorych z objawowym migotaniem przedsionków bez choroby organicznej serca lub w przebiegu nadciśnienia tętniczego bez cech istotnego przerostu lewej komory

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (ESC/EHRA/EACTS 2010 i NICE 2006) dotyczące postępowania w leczeniu migotania przedsionków.

Rekomendacje ESC/EHRA/EACTS 2010 odnoszą się do:

- kardiowersji farmakologicznej, gdzie:

- zaleca się stosowanie propafenonu (oraz flekainidu) w przypadku migotania przedsionków o niedawnym początku, kiedy jest preferowana kardiowersja farmakologiczna i nie występuje strukturalna choroba serca, w celu kardiowersji zaleca się flekainid lub propafenon podawany dożylnie,
- u wybranych pacjentów z migotaniem przedsionków o niedawnym początku i bez istotnej strukturalnej choroby serca należy rozważyć doustne podanie w pojedynczej wysokiej dawce flekainidu lub propafenonu (strategia „tabletki w kieszeni”), jeśli wcześniej dowiedziono bezpieczeństwa takiego postępowania u danego chorego w warunkach szpitalnych

- kardiowersji elektrycznej (KE), gdzie w celu poprawy skuteczności i zapobiegania nawrotom migotania przedsionków można rozważyć KE poprzedzającą wstępne leczenie amiodaronem, flekainidem, ibutyliem lub sotalolem

- zaleceń dotyczących wyboru leku antyarytmicznego w celu kontroli migotania przedsionków, gdzie:

- u pacjentów z migotaniem przedsionków, w celu utrzymywania rytmu zatokowego, w zależności od współistniejącej choroby serca zaleca się stosowanie następujących klas leków: amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol,
- u pacjentów bez istotnej strukturalnej choroby serca zaleca się rozpoczynanie leczenia antyarytmicznego od dronedaronu, flekainidu, propafenonu lub sotalolu

- zaleceń dotyczących zapobiegania nawrotom migotania przedsionków:

- propafenon zapobiega nawrotom migotania przedsionków. Dodatkowo lek cechuje się właściwościami słabego blokowania receptorów beta-adrenergicznych. Można go bezpiecznie podawać pacjentom bez istotnej choroby strukturalnej serca. Propafenon, podobnie jak flekainid, nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobą wieńcową i obniżoną LVEF.

Wytyczne NICE 2006 rekomendują stosowanie propafenonu lub flekainidu u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków, bez choroby strukturalnej serca, u których podjęto decyzję o przeprowadzeniu kardiowersji farmakologicznej. Zaleca również stosowanie propafenonu lub flekainidu u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków, bez choroby strukturalnej serca w momencie gdy wyciszenie objawów nie zostało osiągnięte przy użyciu standardowych beta-blokerów.

Propafenon w leczeniu zaburzeń rytmu serca w zespole WPW – u dzieci do 18 roku życia

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną EHRA/AEPC 2013 w której podkreśla się, że propafenon w postaci doustnej powinien być stosowany u niemowląt i dzieci: w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci >5 roku życia, w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci <5 roku życia oraz w zespole WPW i kołatach serca z indukowanym trwałym częstoskurczu nadkomorowych podczas badania elektrofizjologicznego u dzieci >5 roku życia.

Propafenon w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci do 18 roku życia

W wytycznych klinicznych (EHRA/AEPC) zaleca się stosowanie propafenonu w leczeniu idiopatycznych, jednokształtnych częstoskurczy komorowych (nawracające częstoskurcze komorowe).

Propranolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych u dzieci do 18 roku życia

Rekomendacja EHRA/AEPC zaleca stosowanie propranololu podawanego doustnie u niemowląt i małych dzieci w idiopatycznym, jednokształtnym częstoskurczu komorowym. Zaleca również stosowanie beta-blokerów podawanych doustnie u dzieci >5 roku życia w pojedynczych lub rzadko występujących częstoskurczach nadkomorowych (bez preekscytacji).

Sotalol w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca – u dzieci do 18 roku życia

W rekomendacji wydanej w 2013 roku przez EHRA/AECP zaleca się stosowanie sotalolu u dzieci podawanego doustnie: w zespole WPW i nawracającym i/lub objawowym częstoskurczu nadkomorowym u dzieci >5 roku życia oraz u dzieci <5 roku życia, jak również w zespole WPW i kołatach serca z indukowanym trwałym częstoskurczu nadkomorowych podczas badania elektrofizjologicznego u dzieci >5 roku życia oraz w idiopatycznym, jednokształtnym częstoskurczu komorowym.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-7/2013, Stosowanie amiodaronu, bisoprololu, metoprololu, propafenonu, propranololu, salbutamolu, sotalolu oraz teofiliny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych., grudzień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 10 grudnia 2013r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 355/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum 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: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a w szczególności leczenie niedoboru hydroksylazy tyrozyny u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Omawiane wskazanie dotyczy choroby ultra rzadkiej, co uniemożliwia ocenę skuteczności zgodną ze współczesnymi standardami. Przesłanki teoretyczne dotyczące mechanizmów działania leków i wyniki badań o charakterze doniesień wstępnych oraz opisy przypadków pozwalają przypuszczać, że wnioskowane leki mają istotną klinicznie skuteczność. Stosunkowo niska cena leku jest dodatkowym argumentem przemawiającym za jego refundowaniem.

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 **levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum** 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 levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum, 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 pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
650	Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 12,5+50 mg, 100 kaps. , 5909990094912	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	Leczenie niedoboru hydroksylazy tyrozyny u dzieci do 18 roku życia
651		Madopar, kaps., 100+25 mg, 100 kaps. , 5909990095018		
652		Madopar, tabl. , 50+200 mg, 100 tabl., 5909990095117		
653		Madopar, kaps., 50+200 mg, 100 kaps. , 5909990095216		
654		Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg, 100 tabl., 5909990748624		
655		Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg, 100 tabl., 5909990748723		
656		Madopar HBS, kaps., 100+25 mg, 100 kaps. , 5909990377510		
657	Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl. , 250+25 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.), 5909990175215	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	Leczenie niedoboru hydroksylazy tyrozyny u dzieci do 18 roku życia
658		Nakom Mite, tabl. , 100+25 mg, 100 tabl., 5909990175314		
659		Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg, 100 tabl. (but.), 5909990020416		

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

Niedobór hydroksylazy tyrozyny jest rzadką autosomalną recesywną chorobą neurometaboliczną wywołaną homozygotyczną mutacją w kodującym ją genie.

Hydroksylaza tyrozyny jest odpowiedzialna za przekształcenie aminokwasu L-tyrozyny do dihydroksyfenyloalaniny, czyli L-DOPA, która jest substratem koniecznym do powstania ważnych neuroprzekaźników z grupy katecholamin: dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny. Enzym występuje głównie w mózgu oraz korze nadnerczy. Wymienione neurotransmitery są odpowiedzialne min. za koordynację ruchową, regulację cyklu dnia i nocy oraz funkcje behawioralne, endokrynne i działanie narządów wewnętrznych.

Do 2010 roku na świecie odnotowano około 50 przypadków THD. Jest to choroba ultra rzadka.

Niedobór hydroksylazy tyrozyny (THD) ma wiele zróżnicowanych objawów, wśród których są: hipokineza, spowolnienie ruchowe, sztywność, dystonia, płasawica, drżenia, opadanie powiek, ślinienie. Są one wywoływane przez niedobór dopaminy oraz noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym.

Na podstawie analizy dotychczas odnotowanych przypadków wyróżniono dwa fenotypy choroby:

- Typ A – progresywny niemowlęcy syndrom hipokinetyczny-sztywny z dystonią (ang. infantile progressive hypokinetic-rigid syndrome with dystonia);
- Typ B – zespół noworodków z encefalopatią (ang. neonatal complex encephalopathy).

Objawy pojawiają się bardzo wcześnie, zwykle w ciągu pierwszego roku życia, czasami już u noworodków (1 miesiąc). Rzadko objawy pojawiają się w dzieciństwie, nie odnotowano przypadków ujawnienia się choroby u dorosłych.

U większości dzieci z niedoborem typu A objawy pojawiają się szybko (pierwsze 6 miesięcy). U tych dzieci dominujące są objawy związane z hipokinezą, spowolnieniem ruchowym i sztywnością, natomiast dystonia jest mniej widoczna. Częściej stwierdza się niedorozwój umysłowy. Obecne są

również inne objawy: drgawki, płasawica, opadanie powiek, zaburzenia behawioralne i funkcji autonomicznych.

Część dzieci z niedoborem typu A przez kilka pierwszych miesięcy rozwijają się bez wyraźnych objawów choroby. Czasem ten stan trwa nawet 2-5 lat. Następnie pojawiają się objawy zaburzeń motorycznych. Na początku obejmują pojedyncze kończyny, jednak z czasem dotyczą coraz większą część ciała. Postępujące upośledzenie zaburza postawę i uniemożliwia samodzielne chodzenie. Ci pacjenci rzadziej cierpią na zaburzenia funkcji poznawczych i komunikacyjnych. Pozostałe objawy choroby nie występują lub ich objawy są obecne w niewielkim stopniu.

U dzieci z niedoborem typu B kompleksowe objawy pojawiają się w ciągu pierwszych tygodni, czasami od razu po porodzie. Początkowe objawy mogą być różne, jednak bardzo szybko pojawiają się kolejne: hipokinezja, spowolnienie ruchowe i hipotonia, lokalne lub ogólne dystonie, drgawki oraz drżenia mięśni, opadanie powiek. Obecne jest upośledzenie umysłowe, jednak nie postępuje ono z wiekiem. Występują zaburzenia funkcji autosomalnych, często w trakcie ataków dystonii. Pojawiają się ataki ślinotoku, nadmierne pocenie, zaburzenia temperatury ciała i ataki gorączki. Pojawiają się ataki padaczkowe..

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Levodopum + Benserazidum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, Lewodopa i inhibitor dekarboksylazy.

Kod ATC: N04 BA02

Produkt leczniczy Madopar

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 08.07.1981.

Każda tabletki, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej lub kapsułka produktu Madopar zawiera lewdopę i benzerazyd (w postaci chlorowodoru) w stosunku 4:1 (Levodopum + Benserazidum)

Mechanizm działania.

Choroba Parkinsona – Dopamina, która działa w mózgu jako neuroprzekaźnik, w zwojach podstawy mózgu pacjentów z chorobą Parkinsona występuje w niedostatecznej ilości. Lewodopa (L-DOPA) jest bezpośrednim prekursorem w biosyntezie dopaminy. Ze względu na zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, jest stosowana jako prolek w celu zwiększenia stężenia dopaminy, która nie ma zdolności penetracji tej bariery. Po wnikięciu do ośrodkowego układu nerwowego lewdopa jest metabolizowana do dopaminy przez dekarboksylazę aromatycznych L-aminokwasów.

Po podaniu L-DOPA ulega szybkiej dekarboksylacji do dopaminy zarówno w mózgu, jak i w tkankach pozamózgowych. Z tego powodu większa część L-DOPA staje się niedostępna dla zwojów podstawy mózgu, a utworzona obwodowo dopamina powoduje często działania niepożądane. Dlatego blokowanie pozamózgowej dekarboksylacji lewdopy jest bardzo korzystne. Można to osiągnąć przez równoczesne podawanie lewdopy i benzerazydu, inhibitora dekarboksylazy o działaniu obwodowym.

Produkt Madopar jest lekiem złożonym zawierającym obydwie substancje w stosunku 4:1 – który sprawdził się w badaniach klinicznych i w zastosowaniu terapeutycznym – i jest równie skuteczny jak większe dawki lewdopy podanej w postaci leku prostego.

Produkt jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

Nie wykazano, czy benzerazyd przenika do mleka matki. Dlatego nie należy karmić piersią w trakcie leczenia produktem Madopar, gdyż nie można wykluczyć wystąpienia wad rozwojowych układu kostnego dziecka.

Levodopum + Carbidopum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, Lewodopa i inhibitor dekarboksylazy.

Kod ATC: N04 BA02

Produkt leczniczy Nakom

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 25.05.1999.

Każda tabletka zawiera 250 mg lewodopy (Levodopum) i 25 mg karbidopy (Carbidopum) w postaci karbidopy jednowodnej.

Produkt leczniczy Nakom Mite

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 25.05.1999.

Każda tabletka zawiera 100 mg lewodopy (Levodopum) i 25 mg karbidopy (Carbidopum) w postaci karbidopy jednowodnej.

Produkt leczniczy Sinemet CR200/50

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 19.05.1993.

1 tabletkę o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 200 mg lewodopy i 50 mg karbidopy (Levodopum + Carbidopum), co odpowiada 50 mg karbidopy bezwodnej.

Karbidopa jest inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych w krążeniu obwodowym. Zapobiega metabolizmowi lewodopy do dopaminy w krążeniu obwodowym, zwiększając ilość lewodopy docierającej bezpośrednio do mózgu. Dzięki temu możliwe jest stosowanie mniejszych dawek lewodopy a tym samym zmniejsza się ilość i nasilenie działań niepożądanych.

Produkty zawierające lewodopę i karbidopę są przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji. Nie należy ich również stosować w trakcie karmienia piersią..

Alternatywne technologie medyczne

Brak komparatorów w wnioskowanym wskazaniu – leczenie substytucyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Niedobór hydroksylazy tyrozyny u dzieci poniżej 18 roku życia jest schorzeniem ultra rzadkim. Do tej pory opisano około 50 przypadków tej choroby (stan na rok 2010). W związku z tym nie są dostępne żadne badania wysokiej wiarygodności odnośnie skuteczności leczenia niedoboru hydroksylazy tyrozyny.

Willemsen 2010

Informacje na temat fenotypu choroby, prawidłowej diagnostyki oraz skutecznego leczenia uzyskano na podstawie opisów 36 przypadków chorych. Na tej podstawie wyróżniono dwie postacie fenotypowe (Typ

A i Typ B). Do postaci A zakwalifikowano 25 pacjentów (69%) natomiast 11 pacjentów (31%) zakwalifikowano jako B. W pierwszej grupie obserwowano postępujący niemowlęcy zespół hipokinetyczny-sztwywny z dystonią, manifestacja następowała najczęściej w pierwszym roku choroby, w tym okresie objawy wystąpiły u 19 z 25 chorych (całkowity zakres czasu pojawienia się pierwszych objawów to: 2 miesiące – 5 lat). W drugiej grupie, prezentującej bardziej złożoną encefalopatię, objawy pojawiały się w pierwszych miesiącach życia (zakres 0-3 miesiące).

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do Typu A dobra odpowiedź na zastosowanie preparatu L-dopa wystąpiła u 84% chorych, natomiast u pacjentów z fenotypem Typ B odpowiedź na leczenie tym preparatem przedstawiała się następująco: brak odpowiedzi u 36% chorych, umiarkowana odpowiedź u 45% chorych i dobra odpowiedź u 18% chorych. W grupie pacjentów A odpowiedź na leczenie preparatem L-dopa następowała w ciągu 2 tygodni o rozpoczęcia terapii, natomiast w grupie B efekty leczenia pojawiały się później. U 1 pacjenta z typem A oraz u 5 z typem B w terapii stosowano również selegilinę bromokryptynę i pramipexol.

Podczas okresu follow-up z 25 pacjentów z typem A, 22 (88%) zaczęło chodzić, 2 pozostało na wózkach, 1 zmarł. Wśród 11 pacjentów typem B, 3 zaczęło chodzić, 6 pozostało na wózkach, 2 zmarło. 67% pacjentów z typem A rozwinęło normalne zdolności komunikacyjne i poznawcze, natomiast u 10/11 (91%) pacjentów z typem B zdiagnozowano upośledzenie umysłowe.

Chi 2011

Opis 6 przypadków niemowlaków z Tajwanu. U 2 objawy wystąpiły tuż po narodzinach, u 4 symptomy choroby pojawiły się po 3 miesiącach życia. Należały do nich: dystonia, sztywność, płasawica,

atetoza. 5 pacjentów odpowiedziało na leczenie L-dopa w dawce 4.2-34.7 mg/kg/dzień w połączeniu z biperidenem i selegiliną. Podczas okresu follow-up (mediana 5 lat i 10,5 miesiąca):

- u 2 pacjentów występowało lekkie obniżenie inteligencji;
- u 3 pacjentów występowało lekkie do średniego upośledzenie psychoruchowe;
- pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W założeniu konserwatywnym przyjmując masę 40 kg, dawkę L-dopa (20 mg/kg/dzień) i zastosowanie preparatu Nakom (250 mg L-dopa, 100 tab., najwyższa z dawek dostępnych na rynku, wysokość limitu finansowania 69,08 zł), koszt rocznej terapii jednego pacjenta wyniesie dla NFZ 828,96 zł, natomiast dla 10 pacjentów (bardzo konserwatywne założenie) 8 289,6 zł.

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.

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-8/2013, Stosowanie levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych., grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 356/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

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

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w następujących wskazaniach:

- 1. Choroby autoimmunizacyjne;*
- 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;*
- 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;*
- 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia);*
- 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; pure red cell aplasia);*
- 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS);*
- 7. Zespół hemofagocytowy (HLH);*
- 8. Małopłytkowości oporne na leczenie;*
- 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS);*
- 10. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.*

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniach: paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) oraz guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.

Uzasadnienie

Istnieją dowody, najczęściej średniej jakości naukowej, na efektywność cyklosporyny w wyżej wymienionych dziesięciu wskazaniach. Nie znaleziono żadnych dowodów skuteczności stosowania preparatów zawierających



cyklosporynę w paliatywnym leczeniu przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) oraz w guzach litych u pacjentów do 18 r.ż.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **cyklosporyna** 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 cyklosporyna, 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
284	Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.
285		Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357		
286		Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463		
287		Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426		
288		Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946525		
289		Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946624		
290		Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	
291		Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps., 5909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	
292		Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps., 5909990336715		
293		Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps., 5909990336814		
294		Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory	

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
			kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	
295		Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps., 5909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	

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

Zlecenie dotyczy wielu różnych problemów zdrowotnych: 1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonej krwi; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytozowej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy łite u pacjentów do 18 r.ż.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cyklosporyna

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne

Kod ATC: L04AD01

Postać farmaceutyczna: kapsułka, roztwór doustny

Mechanizm działania: Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża utrzymywanie się alogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na aloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Wskazania zarejestrowane:

Przeszczepianie:

- Przeszczepianie narządów mięszowych;
- Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki;

- Leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne;
- Przeszczepianie szpiku;
- Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji szpiku;
- Zapobieganie lub leczenie choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD);

Wskazania pozatransplantacyjne:

- Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka;
- Czynne, zagrażające utratą wzroku zapalenie błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane;
- Zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçet’a z nawracającymi zaostrzeniami i zajęciem siatkówki;
- Zespół nercycowy;
- Steroidozależny i steroidooporny zespół nercycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak: nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych;
- Cyklosporyna może być stosowana do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyta do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na wycofanie steroidów z leczenia;
- Reumatoidalne zapalenie stawów;
- Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów;
- Łuszczyca;
- Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane;
- Atopowe zapalenie skóry;
- Cyklosporyna jest wskazana u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

Alternatywne technologie medyczne

We włączonych do analizy badaniach jako komparatory dla cyklosporyny stosowano m.in.: cyklofosfamid, kolchicynę, metyloprednizolon, glukokortykoid, prednizon, metotreksat, takrolimus, globulinę antytymocytową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem pracy była ocena cyklosporyny stosowanej w refundowanych obecnie w Polsce wskazaniach pozarejestacyjnych. W ramach systematycznego przeglądu literatury poszukiwano w pierwszej kolejności wiarygodnych opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne oraz metaanalizy oparte na przeglądzie systematycznym), a także badań klinicznych o najwyższym poziomie wiarygodności (randomizowane badania kliniczne). W odniesieniu do ocenianych wskazań takich jak choroby autoimmunizacyjne, anemia aplastyczna u dzieci do 18 r.ż., aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego oraz nieswoiste zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż. i wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego w ocenie uwzględniono odnalezione przeglądy systematyczne oraz badania randomizowane (w przypadku chorób autoimmunizacyjnych zdecydowano o zawężeniu oceny wyłącznie do odnalezionych 26 doniesień naukowych zawierających przeglądy systematyczne, w tym przeglądy The Cochrane Collaboration), natomiast dla ocenianych wskazań takich jak nefropatia toczniowa u dzieci do 18 r.ż., małopłytkowości odporne na leczenie, paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych oraz stan po przeszczepie rogówki odnaleziono randomizowane badania kliniczne. Dla pozostałych ocenianych wskazań pozarejestacyjnych (zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 r.ż., LGL leukemia, paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej oraz zespół hemofagocytowy i zespół aktywacji makrofagów, a także guzy lite u pacjentów do 18 r.) nie

odnaleziono dowodów naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności, dlatego przeprowadzono doszukanie doniesień naukowych o niższym poziomie wiarygodności i takie uwzględniono w ocenie, z wyjątkiem wskazania guzy lite u pacjentów do 18 r.ż., w przypadku którego odnaleziono wyłącznie prace oceniające cyklosporynę podawaną dożylnie (postać leku, która nie była przedmiotem niniejszej oceny).

Wykazano brak pełnej rozdzielności ocenianych wskazań pozarejestacyjnych, jak również wskazań pozarejestacyjnych oraz wskazań zarejestrowanych dla cyklosporyny. Wiele z ocenianych w niniejszej pracy wskazań pozarejestacyjnych występuje w przebiegu choroby autoimmunizacyjnej, czyli również jednego z ocenianych wskazań pozarejestacyjnych. Cyklosporyna jest lekiem stosowanym od wielu lat i jako lek z grupy immunosupresantów jest podawana szczególnie u chorych z chorobami o podłożu autoimmunologicznym lub schorzeń, w przypadku których podejrzewa się immunizację jako jeden z czynników etiologicznych a wyczerpano już inne możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne, chociaż zarejestrowana jest do stosowania tylko w wybranych chorobach autoimmunizacyjnych (w tym głównie reumatoidalne zapalenie stawów). Lek jest stosowany często u pacjentów z cytopenią (w tym anemia aplastyczna i PRCA), u których nie można przeprowadzić przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Wyciągnięcie jednego wspólnego wniosku w odniesieniu do skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych jest niemożliwe ze względu na zbyt dużą różnorodność i złożoność ocenianych wskazań. Wydaje się, iż cyklosporyna, mimo braku szerokiej rejestracji w tak ogólnie zdefiniowanym wskazaniu, powinna być dostępna w leczeniu chorych ze schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym. Często nie jest ona lekiem pierwszego wyboru, lecz stanowi jedną z alternatyw w przypadkach opornych na leczenie lub przy nawrotach choroby.

Profil bezpieczeństwa cyklosporyny został dobrze poznany. Analizę bezpieczeństwa rozszerzono o przeglądy systematyczne dotyczące wskazań zarejestrowanych. Do najczęściej wskazywanych poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem cyklosporyną można zaliczyć nefrotoksyczność / zaburzenia funkcji nerek, których ryzyko, szczególnie u pacjentów poddanych długoterminowej terapii cyklosporyną lub leczonych wyższymi dawkami leku, powinno być wzięte pod uwagę. Do innych często wskazywanych działań niepożądanych związanych z terapią cyklosporyną należą nadciśnienie, hirsutyzm / nadmierne owłosienie oraz infekcje, a także przerost dziąseł i hiperlipidemia oraz wzrost poziomu kreatyniny w osoczu. Raportowano również występowanie, najczęściej łagodnych, objawów neurologicznych i ogólnych takich jak zmęczenie i bóle głowy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dokonano oszacowania kosztów stosowania cyklosporyny przy założeniu, że byłaby ona stosowana u wszystkich pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami codziennie przez cały rok. Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Przy powyższych założeniach roczne koszty terapii z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 6,5 mln zł i 21 mln zł. W związku z tym, że cyklosporyna dostępna jest dla pacjenta z odpłatnością ryczałtową nie wpływa ona w dużym stopniu na różnice w scenariuszach z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz perspektywy płatnika publicznego; dlatego też odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach niniejszej oceny odnaleziono 17 dokumentów zawierających rekomendacje/wytyczne lub zalecenia kliniczne dotyczące stosowania cyklosporyny we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystykach produktów leczniczych zawierających cyklosporynę.

W przypadku zespołu aktywacji makrofagów (MAS) i nefropatii toczniowej nie udało się odnaleźć odpowiednich polskich rekomendacji czy wytycznych, dlatego posłużono się pracami poglądowymi zawierającymi zalecenia postępowania klinicznego. Z kolei w przypadku wskazań takich jak: zespół Alporta z białkomoczem, anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia, aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego, wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego oraz zespół hemofagocytowy nie udało

się odnaleźć żadnej publikacji zawierającej rekomendacje lub zalecenia postępowania klinicznego w Polsce.

We wskazaniach przewlekła białaczka mielomonocytoza, przeszczep kończyny górnej oraz guzy lite u pacjentów do 18 r.ż. odnalezione rekomendacje nie wskazują natomiast cyklosporyny jako opcji terapeutycznej. W pozostałych jednostkach chorobowych, dla których udało się odnaleźć opracowania zawierające rekomendacje, cyklosporyna znajduje zastosowanie w terapii (w przypadku zespołów mielodysplastycznych część zaleceń wskazuje cyklosporynę jako opcję terapeutyczną, natomiast część nie wskazuje cyklosporyny jako możliwej do zastosowania terapii - tylko w jednym z 3 odnalezionych opracowań dotyczących MDS wskazano na możliwość zastosowania cyklosporyny, opierając się na wynikach badań I i II fazy). W odniesieniu do nefropatii toczniowej oraz białaczki z dużych granularnych limfocytów T cyklosporynę można rozważyć w określonych sytuacjach klinicznych, zaś w przypadku nieswoistych zapaleń jelit cyklosporyna stanowi opcję terapeutyczną w terapii II rzutu. W terapii MAS i małopłytkowości cyklosporyna znajduje szersze zastosowanie.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-17/2013, Cyklosporyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych., grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 357/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

o projekcie Programu profilaktyki antynikotynowej oraz zapobiegania próchnicy u uczniów klas III szkół gimnazjalnych na terenie Mysłowic

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu profilaktyki antynikotynowej oraz zapobiegania próchnicy u uczniów klas III szkół gimnazjalnych na terenie Mysłowic.

Uzasadnienie

Projekt programu odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest profilaktyka próchnicy u dzieci. Zgodnie z wytycznymi, działania proponowane przez autorów są skuteczne i zalecane. Autorzy oszacowali zarówno koszty jednostkowe przeprowadzenia kompletu badań i konsultacji oraz planowane koszty całkowite. Program będzie realizowany w środowisku szkolnym, co może pomóc w dotarciu do całej populacji docelowej. Ponadto, projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Miasta Mysłowice z zakresu profilaktyki próchnicy. Celem głównym programu jest poprawa jakości i skuteczności leczenia próchnicy, profilaktyka antynikotynowa oraz profilaktyka chorób odtytoniowych. Program jest skierowany do uczniów III klas szkół gimnazjalnych. Rocznie programem planuje się objąć około 700 uczniów. Program ma być realizowany od 01.01.2014 roku do 31.12.2016 roku. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 28 000 zł. Koszty zostaną w całości pokryte z budżetu Miasta Mysłowice.

Problem zdrowotny

Próchnica (definicja WHO) to proces patologiczny umiejscowiony, pochodzenia zewnątrzustrojowego, który prowadzi do odwapnienia i proteolitycznego rozpadu twardych tkanek zęba. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za jej rozwój są bakterie, które, rozkładając cukry obecne w produktach żywnościowych, wytwarzają kwasy niszczące szkliwo. Próchnica zębów należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób w populacji dzieci i młodzieży. 60–90% dzieci w wieku szkolnym ma ubytki w zębach. W krajach wysoko rozwiniętych obserwuje się zmniejszenie częstości próchnicy zębów. Pomimo to nadal, zarówno w Polsce, jak i na świecie, uważa się próchnicę za chorobę społeczną. U dzieci do 3 roku życia obserwuje się szczególnie szybki rozwój procesu próchnicowego, co skłoniło do wyodrębnienia jednostki chorobowej zwanej próchnicą wczesną (early childhood caries). Próchnica uzębienia mlecznego stanowi w Polsce poważny problem. Choroba ta, często o gwałtownym przebiegu, w krótkim czasie prowadzić może do zniszczenia twardych tkanek zęba. Wpływa ona nie tylko na stan całego narządu zucia, ale także na ogólny stan zdrowia dziecka. Odroczenie leczenia nie tylko skutkuje pogorszeniem stanu, ale również istotnie zwiększa koszty. Koszty zaniedbań są wysokie, zarówno z perspektywy finansowej, społecznej, jak i indywidualnej. Zły stan jamy ustnej w dzieciństwie często utrzymuje się w życiu dorosłym, wpływając na produktywność oraz jakość życia. Stwierdzono, że inwestowanie w prewencję chorób jamy ustnej oraz promocję zdrowia obniża koszty ponoszone w ramach wydatków na opiekę zdrowotną i w dłuższej



perspektywie jest bardziej kosztowo-efektywne. Zapobieganie próchnicy powinno mieć charakter kompleksowy, tzn. powinno obejmować edukację rodziców, edukację dzieci i naukę współodpowiedzialności za stan swojego zdrowia. Na podstawie analizy doświadczeń międzynarodowych WHO uznała, że najkorzystniejszym środowiskiem do wykorzystania w celu promocji zdrowia jamy ustnej jest szkoła, gdzie realizacja programów edukacji stomatologicznej przynosi najlepsze efekty i zapewnia najszerzy krąg oddziaływania.

Alternatywne świadczenia

Wykazy oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego.

Świadczenia ogólnostomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18. roku życia. obejmują m.in. (załącznik 2 ww. Rozporządzenia): badanie lekarskie stomatologiczne z instruktą higieny jamy ustnej 1 raz w okresie 12 miesięcy, badanie lekarskie kontrolne 3 razy w okresie 12 miesięcy, badanie lekarza specjalisty z krótką pisemną oceną i wskazaniem diagnostyczno-terapeutycznymi dla lekarza prowadzącego, bez powiązania z innymi świadczeniami gwarantowanymi, zabezpieczenie bruzd zębów szóstych lakiem szczelinowym – 1 raz do ukończenia 7. roku życia, lakierowanie wszystkich zębów stałych nie częściej niż 1 raz na kwartał – za każdą 1/4 łuku zębowego, usunięcie złogów nazębnych nie częściej niż 1 raz na 6 miesięcy w obrębie całego uzębienia.

Świadczenia stomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 19. roku życia. (załącznik 11 ww. Rozporządzenia) obejmują: wiek 7 lat – ocenę stanu uzębienia za pomocą wskaźnika intensywności próchnicy PUW (DMF) dla zębów stałych i PUW dla zębów mlecznych, oddzielne podanie poszczególnych składowych wskaźnika PUW dla zębów stałych i wskaźnika PUW dla zębów mlecznych, wykrywanie nieprawidłowości (wad) zgryzu: wyraźnego zniekształcenia lub wyraźnego ograniczenia funkcji żucia lub gryzienia, kwalifikację do szczególnej opieki stomatologicznej, w tym profesjonalna profilaktyka fluorkowa; wiek 10 lat: – jw.; wiek 12 i 13 lat – jw. – dla zębów stałych.

W załączniku 4 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 29.08.2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, w zakresie świadczeń gwarantowanych pielęgniarce lub higienistki szkolnej udzielanych w środowisku nauczania i wychowania znajduje się „prowadzenie u uczniów szkół podstawowych (klasy I-VI) znajdujących się na obszarach, gdzie poziom fluorków w wodzie pitnej nie przekracza wartości 1 mg/l, grupowej profilaktyki fluorkowej metodą nadzorowanego szczotkowania zębów preparatami fluorkowymi”.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Próchnica zębów u dzieci i młodzieży, ze względu na częstość występowania, poważne i kosztowne następstwa spowodowane niepodjęciem leczenia i powikłaniami oraz zależność od stylu życia, jest problemem o znaczeniu społecznym i stanowi istotny element zdrowia publicznego. Problem próchnicy jest na tyle istotny, że znalazł się wśród celów operacyjnych Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007–2015. Mimo poprawy sytuacji w ostatnich latach, Polska nadal należy do państw europejskich o najgorszych wynikach w dziedzinie zapobiegania próchnicy, duże są też różnice pomiędzy poszczególnymi rejonami kraju.

Według Światowej Organizacji Zdrowia, a także wytycznych klinicznych (np. amerykańskich) szkoła jest najkorzystniejszym środowiskiem do wykorzystania w celu promocji zdrowia jamy ustnej oraz działań profilaktycznych; realizacja programów profilaktyki próchnicy w szkole przynosi najlepsze efekty i zapewnia najszerzy krąg oddziaływania, zwłaszcza zapewnia dotarcie do środowisk o niskim statusie socjoekonomicznym zwiększającym ryzyko zaniedbań, ma poza tym duże szanse być kosztowo-efektywna.

Podstawowe zalecenia dotyczące profilaktyki próchnicy wynikające z odnalezionych wytycznych opartych na systematycznych przeglądach dowodów naukowych (również wskazówki Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego oraz pytanym o opinię specjalistów, stanowiące zalecenia na poziomie stanowiska eksperckiego, są zgodne z poniższymi stwierdzeniami):

- Praktyczną, skuteczną i powszechną metodą ograniczania próchnicy jest fluorowanie wody pitnej. Skutecznym działaniem w pierwotnej profilaktyce próchnicy jest codzienna ekspozycja na fluor przyjmowany z wodą oraz monitorowane stosowanie past fluorkowych.
- Istotnym elementem promocji zdrowia jamy ustnej są regularne, okresowe wizyty kontrolne. Zalecany odstęp między kolejnymi badaniami kontrolnymi powinien być dostosowany do potrzeb pacjenta i określony na podstawie oceny ryzyka próchnicy oraz zaawansowania/aktywności choroby;
- Istotnym elementem procesu decyzyjnego powinna być ocena ryzyka próchnicy u każdego pacjenta, okresowo weryfikowana;
- W profilaktyce próchnicy można stosować cztery proste metody o udowodnionej skuteczności: szczotkowanie zębów pastą z fluorem, porada dietetyczna (m.in. dotycząca ograniczenia spożycia cukrów), preparaty fluorowe do stosowania miejscowego (np. pasty do zębów, żele, płyny do płukania ust, lakiery) oraz laki szczelinowe (uszczelniacze) do zabezpieczania bruzd zębów trzonowych;
- Niezbędnym elementem profilaktyki próchnicy jest zdrowa dieta w zakresie spożywania cukrów: w przypadku pragnienia dziecko powinno pić wodę; posiłki zawierające cukry powinny być spożywane przez dzieci zagrożone próchnicą nie częściej niż 3–4 razy w ciągu dnia; wskazane jest prowadzenie w szkole zajęć edukacyjnych w zakresie higieny jamy ustnej, w tym związku między spożywaniem cukrów i rozwojem próchnicy;
- Podstawową metodą zapobiegania próchnicy powinno być dwukrotne w ciągu dnia szczotkowanie zębów pastą z fluorem o zawartości fluoru min 1000 ppm (dla małych dzieci wskazane są pasty z obniżoną zawartością fluoru);
- W grupie podwyższonego ryzyka próchnicy powinna być stosowana profesjonalna profilaktyka fluorkowa w odstępach 6-miesięcznych, a w grupie wysokiego ryzyka – w odstępach 3 miesięcy. Profesjonalna zapobiegawcza terapia fluorkowa nie jest wskazana u osób z niskim ryzykiem próchnicy;
- W przypadku stwierdzenia podwyższonego ryzyka rozwoju próchnicy (u pacjenta lub w odniesieniu do konkretnego zęba) należy wykonać uszczelnienie bruzd stałych zębów trzonowych lakiem, a następnie sprawdzać i w razie potrzeby uzupełnić lak podczas regularnych wizyt kontrolnych;

Dodatkowo w odniesieniu do lakowania szczelin i bruzd zębów trzonowych stałych u dzieci i młodzieży, według zaleceń American Dental Association na wczesne ogniska próchnicowe można stosować laki szczelinowe w celu zmniejszenia odsetka postępujących zmian.

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych należy rekomendować przedszkolne i szkolne programy prewencji próchnicy. Powinny być one tak zaprojektowane, aby uzupełniać, nie dublować świadczenia gwarantowane finansowane przez NFZ i inne programy organizowane na szczeblu ogólnokrajowym. W Narodowym Programie Zdrowia na lata 2007-2015 administracji samorządowej przypisano istotną rolę wśród realizatorów planowanych zadań. Wdrożenie samorządowego programu zdrowotnego dotyczącego profilaktyki próchnicy powinno być poprzedzone oceną lokalnej sytuacji w zakresie skuteczności profilaktyki i określeniem stanu lokalnych zasobów i potrzeb. Program powinien być projektowany w porozumieniu ze specjalistami-stomatologami doświadczonymi w dziedzinie prewencji próchnicy, którzy pomogą właściwie wybrać poprawne działania. Osiągnięcie efektywności programu wymaga koordynacji działań na poszczególnych szczeblach samorządowych (np. w powiecie i jego gminach).

Wnioski z oceny programu Miasta Mysłowice

Projekt programu zdrowotnego odnosi się do ważnego problemu zdrowotnego, jakim jest profilaktyka próchnicy. Celem głównym programu jest poprawa jakości i skuteczności leczenia próchnicy, profilaktyka antynikotynowa oraz profilaktyka chorób odytoniowych. Cele szczegółowe zostały niepoprawnie sformułowane – jest to raczej opis działań, jakie autorzy projektu zamierzają przeprowadzić w ramach programu. Cele szczegółowe powinny dotyczyć modyfikacji wybranych aspektów problemu, przyczyniając się tym samym do osiągnięcia celu głównego. Mogłoby to być np. wzrost odsetka młodzieży w wieku 15 lat wolnych od próchnicy lub obniżenie odsetka młodzieży w wieku 15 lat dotkniętej próchnicą.

Program jest skierowany do uczniów III klas szkół gimnazjalnych. Rocznie programem planuje się objąć około 700 uczniów.

W projekcie programu występuje pewna rozbieżność dotycząca wieku beneficjentów. Program jest skierowany do uczniów III klas gimnazjum, a więc w wieku 15-16 lat. Natomiast w opisie oczekiwanych efektów programu zakłada się „przebadanie 100% populacji z rocznika 1996”, a więc w wieku 17 lat (dzieci w tym wieku uczęszczają już do szkół ponadgimnazjalnych, a nie do gimnazjum). Można przypuszczać, że powyższa informacja została „przeklejona” z poprzedniej edycji programu realizowanej w okresie 01.08.2011–31.12.2011, gdzie populację docelową stanowiły dzieci urodzone właśnie w 1996 roku.

Planowane interwencje obejmują przeprowadzenie fluoryzacji zębów oraz instruktażu higieny jamy ustnej, konsultację specjalistyczną mającą na celu skierowanie do dalszego badania i/lub leczenia oraz przekazanie ulotki informacyjnej z zakresu szkodliwości palenia tytoniu oraz konsekwencji chorób odtytoniowych. Ponadto każdy uczeń otrzyma zestaw do higieny jamy ustnej (szczotka i pasta) dobrany odpowiednio do wieku. Projekt programu nie zawiera informacji o tym, jakie treści znajdują się w ulotce.

Zaplanowane działania w ramach programu można uznać za skuteczne i powszechnie stosowane.

Zgodnie z wytycznymi regularne, okresowe wizyty kontrolne są istotnym elementem promocji zdrowia jamy ustnej. Zalecany odstęp między kolejnymi badaniami kontrolnymi powinien być dostosowany do potrzeb pacjenta i określony na podstawie oceny ryzyka próchnicy oraz zaawansowania/aktywności choroby. Istotnym elementem procesu decyzyjnego powinna być ocena ryzyka próchnicy u każdego pacjenta.

W profilaktyce próchnicy szczotkowanie zębów pastą z fluorem oraz preparaty fluorowe do stosowania miejscowego (np. pasty do zębów, żele, płyny do płukania ust, lakiery) są metodami o udowodnionej skuteczności.

W grupie podwyższonego ryzyka próchnicy powinna być stosowana profesjonalna profilaktyka fluorkowa w odstępach 6-miesięcznych, a w grupie wysokiego ryzyka – w odstępach 3 miesięcy. Profesjonalna zapobiegawcza terapia fluorkowa nie jest wskazana u osób z niskim ryzykiem próchnicy.

Autorzy w ramach organizacji programu powinni zwrócić się z prośbą o uzyskanie od opiekunów dzieci zgody na udział uczniów w programie.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego, profilaktyka fluorkowa (będąca przedmiotem programu) jest świadczeniem gwarantowanym dla dzieci w wieku 7, 10, 12, 13 i 16 lat, czyli nie obejmuje populacji programu tj. dzieci 15 letnich. W tym zakresie przedmiotowy program stanowi uzupełnienie świadczeń gwarantowanych. Jeżeli chodzi o instruktaż higieny jamy ustnej (będący przedmiotem programu), wraz z badaniem lekarskim stomatologicznym, stanowi świadczenie gwarantowane z częstością 1 raz w okresie 12 miesięcy.

Projekt programu nie przewiduje przeprowadzenia kampanii informacyjnej. W projekcie programu zaznaczono jednak, że Realizator uzyska od Dyrektorów szkół listy uczniów, aby objąć działaniami 100% populacji. Promowanie programu w środowisku zewnętrznym (pozaszkolnym) nie ma w takim przypadku dużego znaczenia.

Według Światowej Organizacji Zdrowia, a także wytycznych klinicznych (np. amerykańskich) szkoła jest najkorzystniejszym środowiskiem do wykorzystania w celu promocji zdrowia jamy ustnej oraz działań profilaktycznych; realizacja programów profilaktyki próchnicy w szkole przynosi najlepsze efekty i zapewnia najszerszy krąg oddziaływania, zwłaszcza zapewnia dotarcie do środowisk o niskim statusie socjoekonomicznym zwiększającym ryzyko zaniedbań, ma poza tym duże szanse być kosztowo-efektywna.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu.

Podano koszty jednostkowe przeprowadzenia kompletu badań i konsultacji (40 zł) oraz planowane koszty całkowite – 28 000 zł. Realizacja programu będzie w całości sfinansowana z budżetu Miasta Mysłowice.

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, jakim jest profilaktyka próchnicy u dzieci.

II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów - program jest skierowany do uczniów III klas szkół gimnazjalnych. Rocznie programem planuje się objąć około 700 uczniów. Program będzie przeprowadzony w środowisku szkolnym, co może pomóc w dotarciu do całej populacji docelowej. Projekt programu nie przewiduje przeprowadzenia kampanii informacyjnej.

III. Skuteczność działań: działania proponowane przez autorów są skuteczne. Autorzy programu nie przedstawili informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa planowanych działań.

IV. Podano koszty jednostkowe przeprowadzenia kompletu badań i konsultacji (40 zł) oraz planowane koszty całkowite – 28 000 zł. Realizacja programu będzie w całości sfinansowana z budżetu Miasta Mysłowice.

V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu.

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

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem Profilaktyki antynikotynowej oraz zapobiegania próchnicy u uczniów klas III szkół gimnazjalnych na terenie Mysłowic realizowanej przez Urząd Miasta Mysłowice, AOTM-OT-441-88/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: Programy profilaktyki próchnicy i poprawy stanu zdrowia jamy ustnej u dzieci przedszkolnych i szkolnych, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, lipiec 2012.

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

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 358/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

o projekcie Programu profilaktyki stomatologicznej prowadzony w latach 2013-2015 obejmujący dzieci z Gminy Brwinów w wieku 6-9 lat

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie Programu profilaktyki stomatologicznej prowadzony w latach 2013-2015 obejmujący dzieci z Gminy Brwinów w wieku 6-9 lat.

Uzasadnienie

Projekt programu odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest profilaktyka próchnicy u dzieci. Zgodnie z wytycznymi, działania proponowane przez autorów są skuteczne i zalecane. Autorzy oszacowali zarówno koszty jednostkowe poszczególnych interwencji oraz planowane koszty całkowite. Ponadto, projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu (podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do założonych celów i działań w programie) oraz przeprowadzenie akcji informacyjnej.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Gminy Brwinów z zakresu profilaktyki próchnicy. Celem głównym programu jest obniżenie częstości występowania próchnicy u dzieci oraz poprawa ich jakości życia. Adresatami programu są dzieci w wieku 6-9 lat uczęszczające do szkół podstawowych na terenie Gminy Brwinów. Ponadto dzieci zameldowane na pobyt stały lub czasowy, uczęszczające do szkół podstawowych poza terenem Gminy lub szkół nieprowadzonych przez Gminę Brwinów mogą wziąć udział w programie, zgłaszając się do szkół właściwych ze względu na adres zameldowania. Projekt programu zakłada również przeprowadzenie spotkań informacyjno-edukacyjnych dla rodziców/opiekunów. Program ma być realizowany od 1 września 2013 roku do 30 czerwca 2015 roku. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 196 270 zł. Koszty realizacji programu zostaną w całości pokryte ze środków własnych Gminy Brwinów.

Problem zdrowotny

Próchnica (definicja WHO) to proces patologiczny umiejscowiony, pochodzenia zewnątrzustrojowego, który prowadzi do odwapnienia i proteolitycznego rozpadu twardych tkanek zęba. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za jej rozwój są bakterie, które, rozkładając cukry obecne w produktach żywnościowych, wytwarzają kwasy niszczące szkliwo. Próchnica zębów należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób w populacji dzieci i młodzieży. 60–90% dzieci w wieku szkolnym ma ubytki w zębach. W krajach wysoko rozwiniętych obserwuje się zmniejszenie częstości próchnicy zębów. Pomimo to nadal, zarówno w Polsce, jak i na świecie, uważa się próchnicę za chorobę społeczną. U dzieci do 3 roku życia obserwuje się szczególnie szybki rozwój procesu próchnicowego, co skłoniło do wyodrębnienia jednostki chorobowej zwanej próchnicą wczesną (early childhood caries). Próchnica uzębienia mlecznego stanowi w Polsce poważny problem. Choroba ta, często o gwałtownym przebiegu, w krótkim czasie prowadzić może do zniszczenia twardych tkanek



zęba. Wpływa ona nie tylko na stan całego narządu żucia, ale także na ogólny stan zdrowia dziecka. Odroczenie leczenia nie tylko skutkuje pogorszeniem stanu, ale również istotnie zwiększa koszty. Koszty zaniebań są wysokie, zarówno z perspektywy finansowej, społecznej, jak i indywidualnej. Zły stan jamy ustnej w dzieciństwie często utrzymuje się w życiu dorosłym, wpływając na produktywność oraz jakość życia. Stwierdzono, że inwestowanie w prewencję chorób jamy ustnej oraz promocję zdrowia obniża koszty ponoszone w ramach wydatków na opiekę zdrowotną i w dłuższej perspektywie jest bardziej kosztowo-efektywne. Zapobieganie próchnicy powinno mieć charakter kompleksowy, tzn. powinno obejmować edukację rodziców, edukację dzieci i naukę współodpowiedzialności za stan swojego zdrowia. Na podstawie analizy doświadczeń międzynarodowych WHO uznała, że najkorzystniejszym środowiskiem do wykorzystania w celu promocji zdrowia jamy ustnej jest szkoła, gdzie realizacja programów edukacji stomatologicznej przynosi najlepsze efekty i zapewnia najszerzy krąg oddziaływania.

Alternatywne świadczenia

Wykazy oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego.

Świadczenia ogólnostomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18. r.ż. obejmują m.in. (załącznik 2 ww. Rozporządzenia): badanie lekarskie stomatologiczne z instruktą higieny jamy ustnej 1 raz w okresie 12 miesięcy, badanie lekarskie kontrolne 3 razy w okresie 12 miesięcy, badanie lekarza specjalisty z krótką pisemną oceną i wskazaniem diagnostyczno-terapeutycznymi dla lekarza prowadzącego, bez powiązania z innymi świadczeniami gwarantowanymi, zabezpieczenie bruzd zębów szóstych lakiem szczelinowym – 1 raz do ukończenia 7. roku życia, lakierowanie wszystkich zębów stałych nie częściej niż 1 raz na kwartał – za każdą 1/4 łuku zębowego, usunięcie złogów nazębnych nie częściej niż 1 raz na 6 miesięcy w obrębie całego uzębienia.

Świadczenia stomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 19. roku życia (załącznik 11 ww. Rozporządzenia) obejmują: wiek 7 lat – ocenę stanu uzębienia za pomocą wskaźnika intensywności próchnicy PUW (DMF) dla zębów stałych i PUW dla zębów mlecznych (puw), oddzielne podanie poszczególnych składowych wskaźnika PUW dla zębów stałych i wskaźnika PUW dla zębów mlecznych, wykrywanie nieprawidłowości (wad) zgryzu: wyraźnego zniekształcenia lub wyraźnego ograniczenia funkcji żucia lub gryzienia, kwalifikację do szczególnej opieki stomatologicznej, w tym profesjonalna profilaktyka fluorkowa; wiek 10 lat: – jw.; wiek 12 i 13 lat – jw. – dla zębów stałych.

W załączniku 4 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 29.08.2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, w zakresie świadczeń gwarantowanych pielęgniarki lub higienistki szkolnej udzielanych w środowisku nauczania i wychowania znajduje się „prowadzenie u uczniów szkół podstawowych (klasy I–VI) znajdujących się na obszarach gdzie poziom fluorków w wodzie pitnej nie przekracza wartości 1mg/l, grupowej profilaktyki fluorkowej metodą nadzorowanego szczotkowania zębów preparatami fluorkowymi”.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Próchnica zębów u dzieci i młodzieży, ze względu na częstość występowania, poważne i kosztowne następstwa spowodowane niepodjęciem leczenia i powikłaniami oraz zależność od stylu życia, jest problemem o znaczeniu społecznym i stanowi istotny element zdrowia publicznego. Problem próchnicy jest na tyle istotny, że znalazł się wśród celów operacyjnych Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007–2015. Mimo poprawy sytuacji w ostatnich latach, Polska nadal należy do państw europejskich o najgorszych wynikach w dziedzinie zapobiegania próchnicy, duże są też różnice pomiędzy poszczególnymi rejonami kraju.

Według Światowej Organizacji Zdrowia, a także wytycznych klinicznych (np. amerykańskich) szkoła jest najkorzystniejszym środowiskiem do wykorzystania w celu promocji zdrowia jamy ustnej oraz działań profilaktycznych; realizacja programów profilaktyki próchnicy w szkole przynosi najlepsze efekty i zapewnia najszerzy krąg oddziaływania, zwłaszcza zapewnia dotarcie do środowisk o niskim statusie socjoekonomicznym zwiększającym ryzyko zaniebań, ma poza tym duże szanse być kosztowo-efektywna.

Podstawowe zalecenia dotyczące profilaktyki próchnicy wynikające z odnalezionych wytycznych opartych na systematycznych przeglądach dowodów naukowych (również wskazówki Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego oraz pytanym o opinię specjalistów, stanowiące zalecenia na poziomie stanowiska eksperckiego, są zgodne z poniższymi stwierdzeniami):

- Praktyczną, skuteczną i powszechną metodą ograniczania próchnicy jest fluorowanie wody pitnej. Skutecznym działaniem w pierwotnej profilaktyce próchnicy jest codzienna ekspozycja na fluor przyjmowany z wodą oraz monitorowane stosowanie past fluorkowych.
- Istotnym elementem promocji zdrowia jamy ustnej są regularne, okresowe wizyty kontrolne. Zalecany odstęp między kolejnymi badaniami kontrolnymi powinien być dostosowany do potrzeb pacjenta i określony na podstawie oceny ryzyka próchnicy oraz zaawansowania/aktywności choroby;
- Istotnym elementem procesu decyzyjnego powinna być ocena ryzyka próchnicy u każdego pacjenta, okresowo weryfikowana;
- W profilaktyce próchnicy można stosować cztery proste metody o udowodnionej skuteczności: szczotkowanie zębów pastą z fluorem, porada dietetyczna (m.in. dotycząca ograniczenia spożycia cukrów), preparaty fluorowe do stosowania miejscowego (np. pasty do zębów, żele, płyny do płukania ust, lakiery) oraz laki szczelinowe (uszczelniacze) do zabezpieczania bruzd zębów trzonowych;
- Niezbędnym elementem profilaktyki próchnicy jest zdrowa dieta w zakresie spożywania cukrów: w przypadku pragnienia dziecko powinno pić wodę; posiłki zawierające cukry powinny być spożywane przez dzieci zagrożone próchnicą nie częściej niż 3–4 razy w ciągu dnia; wskazane jest prowadzenie w szkole zajęć edukacyjnych w zakresie higieny jamy ustnej, w tym związku między spożywaniem cukrów i rozwojem próchnicy;
- Podstawową metodą zapobiegania próchnicy powinno być dwukrotne w ciągu dnia szczotkowanie zębów pastą z fluorem o zawartości fluoru min 1000 ppm (dla małych dzieci wskazane są pasty z obniżoną zawartością fluoru);
- W grupie podwyższonego ryzyka próchnicy powinna być stosowana profesjonalna profilaktyka fluorkowa w odstępach 6-miesięcznych, a w grupie wysokiego ryzyka – w odstępach 3 miesięcy. Profesjonalna zapobiegawcza terapia fluorkowa nie jest wskazana u osób z niskim ryzykiem próchnicy;
- W przypadku stwierdzenia podwyższonego ryzyka rozwoju próchnicy (u pacjenta lub w odniesieniu do konkretnego zęba) należy wykonać uszczelnienie bruzd stałych zębów trzonowych lakiem, a następnie sprawdzać i w razie potrzeby uzupełnić lak podczas regularnych wizyt kontrolnych;

Dodatkowo w odniesieniu do lakowania szczelin i bruzd zębów trzonowych stałych u dzieci i młodzieży, według zaleceń *American Dental Association* na wczesne ogniska próchnicowe można stosować laki szczelinowe w celu zmniejszenia odsetka postępujących zmian.

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych należy rekomendować przedszkolne i szkolne programy prewencji próchnicy. Powinny być one tak zaprojektowane, aby uzupełniać, nie dublować świadczenia gwarantowane finansowane przez NFZ i inne programy organizowane na szczeblu ogólnokrajowym. W Narodowym Programie Zdrowia na lata 2007-2015 administracji samorządowej przypisano istotną rolę wśród realizatorów planowanych zadań. Wdrożenie samorządowego programu zdrowotnego dotyczącego profilaktyki próchnicy powinno być poprzedzone oceną lokalnej sytuacji w zakresie skuteczności profilaktyki i określeniem stanu lokalnych zasobów i potrzeb. Program powinien być projektowany w porozumieniu ze specjalistami-stomatologami doświadczonymi w dziedzinie prewencji próchnicy, którzy pomogą właściwie wybrać poprawne działania. Osiągnięcie efektywności programu wymaga koordynacji działań na poszczególnych szczeblach samorządowych (np. w powiecie i jego gminach).

Wnioski z oceny programu Gminy Brwinów

Projekt programu zdrowotnego odnosi się do ważnego problemu zdrowotnego, jakim jest profilaktyka próchnicy. Celem głównym programu jest obniżenie częstości występowania próchnicy u dzieci oraz poprawa ich jakości życia.

Adresatami programu są dzieci w wieku 6-9 lat uczęszczające do szkół podstawowych terenie Gminy Brwinów. Ponadto dzieci zameldowane na pobyt stały lub czasowy, uczęszczające do szkół podstawowych poza terenem Gminy lub szkół nieprowadzonych przez Gminę Brwinów mogą wziąć udział w programie, zgłaszając się do szkół właściwych ze względu na adres zameldowania. Autorzy planują objąć programem 610 dzieci rocznie (60% populacji, której włączenie do programu jest możliwe), nie podając uzasadnienia swoich założeń.

Według opinii ekspertów programy profilaktyki próchnicy powinny zawierać działania z zakresu promocji zdrowia i edukacji prozdrowotnej dla dzieci, ich rodziców/opiekunów, nauczycieli.

Projekt programu zakłada przeprowadzenie spotkań informacyjno-edukacyjnych dla rodziców/opiekunów. Ponadto rodzice/opiekunowie dostaną do wypełnienia ankietę dotyczącą zagadnień promocji zdrowia jamy ustnej, która pozwoli określić poziom ich świadomości i stomatologicznej edukacji prozdrowotnej, jak również zwrócić uwagę na oczekiwania rodziców i opiekunów względem dostępności profilaktyki i leczenia stomatologicznego dla ich dzieci na terenie gminy.

Planowane interwencje obejmują: badanie lekarskie stomatologiczne z wypełnieniem karty medycznej, instruktaż higieny jamy ustnej, wstępną konsultację ortodontyczną, fluoryzację kontaktową obu łuków zębowych oraz zabezpieczenie zęba szóstki lakiem szczelinowym.

Zaplanowane działania w ramach programu można uznać za skuteczne i powszechnie stosowane.

Zgodnie z wytycznymi:

- Regularne, okresowe wizyty kontrolne są istotnym elementem promocji zdrowia jamy ustnej. Zalecany odstęp między kolejnymi badaniami kontrolnymi powinien być dostosowany do potrzeb pacjenta i określony na podstawie oceny ryzyka próchnicy oraz zaawansowania/aktywności choroby. Istotnym elementem procesu decyzyjnego powinna być ocena ryzyka próchnicy u każdego pacjenta.
- W grupie podwyższonego ryzyka próchnicy powinna być stosowana profesjonalna profilaktyka fluorkowa w odstępach 6-miesięcznych, a w grupie wysokiego ryzyka – w odstępach 3 miesięcy. Profesjonalna zapobiegawcza terapia fluorkowa nie jest wskazana

u osób z niskim ryzykiem próchnicy.

- Lakowanie, czyli uszczelnianie bruzd lakiem szczelinowym powinno być wykonane w momencie stwierdzenia podwyższonego ryzyka próchnicy, na powierzchniach zdrowych jeszcze zębów, bez odwlekania w czasie. Niektórzy eksperci proponują lakowanie zębów u wszystkich objętych programem dzieci, u których stwierdzono zdrowe powierzchnie żujące, albo lakowanie nie tylko szóstych, ale i siódmych zębów (pierwszych i drugich trzonowych) u 11–12-latków. Lakowanie zębów u dzieci do 7 r.ż. finansowane jest w ramach NFZ, a u starszych musi być finansowane w ramach programu. W tym zakresie przedmiotowy program stanowi uzupełnienie świadczeń gwarantowanych.

Projekt programu zakłada uzyskanie od opiekunów dzieci zgody na udział uczniów w programie.

Wykazy oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego.

Wykaz świadczeń ogólnostomatologicznych dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18. r.ż. (załącznik 2 ww. Rozporządzenia) obejmuje m.in.:

- badanie lekarskie stomatologiczne z instruktażem higieny jamy ustnej 1 raz w okresie 12 miesięcy
- badanie lekarskie kontrolne 3 razy w okresie 12 miesięcy

- badanie lekarza specjalisty z krótką pisemną oceną i wskazaniem diagnostyczno-terapeutycznymi dla lekarza prowadzącego, bez powiązania z innymi świadczeniami gwarantowanymi
- zabezpieczenie bruzd zębów szóstych lakiem szczelinowym – 1 raz do ukończenia 7. roku życia
- lakierowanie wszystkich zębów stałych nie częściej niż 1 raz na kwartał – za każdą 1/4 łuku zębowego
- usunięcie złogów nazębnych nie częściej niż 1 raz na 6 miesięcy w obrębie całego uzębienia.

Wykaz profilaktycznych świadczeń stomatologicznych dla dzieci i młodzieży do ukończenia 19. r.ż. (załącznik 11 ww. Rozporządzenia):

Wiek 7 lat:

- ocena stanu uzębienia za pomocą wskaźnika intensywności próchnicy PUW (DMF) dla zębów stałych i PUW dla zębów mlecznych,
- oddzielne podanie poszczególnych składowych wskaźnika PUW dla zębów stałych i wskaźnika PUW dla zębów mlecznych,
- wykrywanie nieprawidłowości (wad) zgryzu: wyraźnego zniekształcenia lub wyraźnego ograniczenia funkcji żucia lub gryzienia,
- kwalifikacja do szczególnej opieki stomatologicznej, w tym profesjonalna profilaktyka fluorkowa.

Wiek 10 lat: – jw.

Wiek 12 i 13 lat – jw. – dla zębów stałych

Zgodnie z tym wykazem proponowane działania w ramach programu są finansowane ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych. Autorzy programu podają, że w ramach programu zwiększy się liczba badań lekarskich kontrolnych do 4 razy w okresie 12 miesięcy.

Eksperti przy ocenie poprzednich projektów z tego zakresu zauważyli, że świadczenia ogólnostomatologiczne oraz świadczenia ogólnostomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18. r.ż. są finansowane przez NFZ, a więc programy samorządowe powinny odnosić się do tych świadczeń i je właściwie wspomagać, a nie dublować.

Autorzy programu podają jednak, że kontrakt na świadczenie usług stomatologicznych w ramach NFZ realizuje tylko jeden gabinet stomatologiczny na terenie Gminy Brwinów. Z informacji zaczerpniętych przez autorów wynika, że nie są w nim wykonywane usługi stomatologiczne dla dzieci.

Zgodnie z Informatorem o Umowach NFZ4 w Gminie Brwinów w 2013 roku tylko jeden gabinet stomatologiczny zawarł umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia. Jednak przedmiotem umowy są świadczenia chirurgii stomatologicznej i periodontologii. Gabinet nie oferuje świadczeń w zakresie świadczeń ogólnostomatologicznych dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia (informacje zgodne z podanymi przez autorów programu).

Projekt programu przewiduje przeprowadzenia kampanii informacyjnej w szkołach, jednostkach medycznych wyłonionych w ramach konkursu ofert, stronie internetowej Gminy Brwinów oraz biuletynie informacyjnym, lokalnej i regionalnej prasie i lokalnych stacjach radiowych.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu (ocenę zgłaszalności do programu, efektywności programu oraz ocenę jakości świadczeń w programie). Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do założonych celów i działań w programie.

Przedstawiono szczegółowo budżet programu. Podano koszty jednostkowe (koszt jednostkowy pierwszego badania dziecka: 45 zł, koszt jednostkowy badania kontrolnego z lakierowaniem fluorem wszystkich zębów co 3 miesiące: 25 zł, koszt jednostkowy zabezpieczenia stałego zęba (szóstki) lakiem szczelinowym: 12 zł) oraz planowane koszty całkowite realizacji programu (196 270 zł). Koszty realizacji programu zostaną w całości pokryte ze środków własnych Gminy Brwinów.

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, jakim jest profilaktyka próchnicy u dzieci.

II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów - projekt programu przewiduje przeprowadzenia kampanii informacyjnej, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.

III. Skuteczność działań: działania proponowane przez autorów są skuteczne.

IV. Przedstawiono szczegółowo budżet programu. Podano koszty jednostkowe (koszt jednostkowy pierwszego badania dziecka: 45 zł, koszt jednostkowy badania kontrolnego z lakierowaniem fluorem wszystkich zębów co 3 miesiące: 25 zł, koszt jednostkowy zabezpieczenia stałego zęba (szóstki) lakiem szczelinowym: 12 zł) oraz planowane koszty całkowite realizacji programu (196 270 zł). Koszty realizacji programu zostaną w całości pokryte ze środków własnych Gminy Brwinów.

V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu (ocenę zgłaszalności do programu, efektywności programu oraz ocenę jakości świadczeń w programie). Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do założonych celów i działań w programie.

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

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem realizowany przez Gminę Brwinów, AOTM-OT-441-101/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: Programy profilaktyki próchnicy i poprawy stanu zdrowia jamy ustnej u dzieci przedszkolnych i szkolnych, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, lipiec 2012.

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

1. Nie dotyczy



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 359/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.
o projekcie Programu profilaktyki próchnicy
dla dzieci miasta Katowice**

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie Programu profilaktyki próchnicy dla dzieci miasta Katowice.

Uzasadnienie

Projekt programu odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest profilaktyka próchnicy u dzieci. Zgodnie z wytycznymi działania proponowane przez autorów są skuteczne i zalecane. Ponadto, projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu (podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do założonych celów i działań w programie) oraz przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej. Projekt zawiera budżet.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Miasta Katowice z zakresu profilaktyki próchnicy. Celem głównym programu jest obniżenie wartości wskaźników intensywności próchnicy u dzieci i młodzieży szkolnej i zwiększenie odsetka dzieci ze zdrowym uzębieniem i przyzębieniem, co w konsekwencji powinno obniżyć nakłady ponoszone na leczenie choroby próchnicowej i jej skutków. Program ma być realizowany w latach 2014-2020. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 244 781 zł w 2014 roku. Uprawnionymi do udziału w programie w latach 2014-2020 będzie ok. 20 354 dzieci 8-letnich oraz ok. 19 492 dzieci 11-letnich mieszkających i uczęszczających do szkół podstawowych w Katowicach. Koszt jednostkowy wyniesie 6,14 zł/osobę. Program zostanie w całości sfinansowany przez Urząd Miasta Katowice.

Problem zdrowotny

Próchnica (definicja WHO) to proces patologiczny umiejscowiony, pochodzenia zewnątrzustrojowego, który prowadzi do odwapnienia i proteolitycznego rozpadu twardych tkanek zęba. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za jej rozwój są bakterie, które, rozkładając cukry obecne w produktach żywnościowych, wytwarzają kwasy niszczące szkliwo. Próchnica zębów należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób w populacji dzieci i młodzieży. 60–90% dzieci w wieku szkolnym ma ubytki w zębach. W krajach wysoko rozwiniętych obserwuje się zmniejszenie częstości próchnicy zębów. Pomimo to nadal, zarówno w Polsce, jak i na świecie, uważa się próchnicę za chorobę społeczną. U dzieci do 3 roku życia obserwuje się szczególnie szybki rozwój procesu próchnicowego, co skłoniło do wyodrębnienia jednostki chorobowej zwanej próchnicą wczesną (early childhood caries). Próchnica uzębienia mlecznego stanowi w Polsce poważny problem. Choroba ta, często o gwałtownym przebiegu, w krótkim czasie prowadzić może do zniszczenia twardych tkanek zęba. Wpływa ona nie tylko na stan całego narządu zucia, ale także na ogólny stan zdrowia dziecka. Odroczenie leczenia nie tylko skutkuje pogorszeniem stanu, ale również istotnie zwiększa koszty. Koszty zaniedbań są wysokie, zarówno z perspektywy finansowej, społecznej, jak i indywidualnej. Zły stan jamy ustnej w dzieciństwie często utrzymuje się w życiu dorosłym, wpływając na produktywność oraz jakość życia. Stwierdzono, że inwestowanie w prewencję chorób jamy ustnej oraz promocję



zdrowia obniża koszty ponoszone w ramach wydatków na opiekę zdrowotną i w dłuższej perspektywie jest bardziej kosztowo-efektywne. Zapobieganie próchnicy powinno mieć charakter kompleksowy, tzn. powinno obejmować edukację rodziców, edukację dzieci i naukę współodpowiedzialności za stan swojego zdrowia. Na podstawie analizy doświadczeń międzynarodowych WHO uznała, że najkorzystniejszym środowiskiem do wykorzystania w celu promocji zdrowia jamy ustnej jest szkoła, gdzie realizacja programów edukacji stomatologicznej przynosi najlepsze efekty i zapewnia najszerszy krąg oddziaływania.

Alternatywne świadczenia

Wykazy oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego.

Świadczenia ogólnostomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18. r.ż. obejmują m.in. (załącznik 2 ww. Rozporządzenia): badanie lekarskie stomatologiczne z instruktażem higieny jamy ustnej 1 raz w okresie 12 miesięcy, badanie lekarskie kontrolne 3 razy w okresie 12 miesięcy, badanie lekarza specjalisty z krótką pisemną oceną i wskazaniem diagnostyczno-terapeutycznymi dla lekarza prowadzącego, bez powiązania z innymi świadczeniami gwarantowanymi, zabezpieczenie bruzd zębów szóstych lakiem szczelinowym – 1 raz do ukończenia 7. roku życia, lakierowanie wszystkich zębów stałych nie częściej niż 1 raz na kwartał – za każdą 1/4 łuku zębowego, usunięcie złogów nazębnych nie częściej niż 1 raz na 6 miesięcy w obrębie całego uzębienia.

Świadczenia stomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 19. r.ż. (załącznik 11 ww. Rozporządzenia) obejmują: wiek 7 lat – ocenę stanu uzębienia za pomocą wskaźnika intensywności próchnicy PUW (DMF) dla zębów stałych i PUW dla zębów mlecznych (puw), oddzielne podanie poszczególnych składowych wskaźnika PUW dla zębów stałych i wskaźnika PUW dla zębów mlecznych, wykrywanie nieprawidłowości (wad) zgryzu: wyraźnego zniekształcenia lub wyraźnego ograniczenia funkcji żucia lub gryzienia, kwalifikację do szczególnej opieki stomatologicznej, w tym profesjonalna profilaktyka fluorkowa; wiek 10 lat: – jw.; wiek 12 i 13 lat – jw. – dla zębów stałych.

W załączniku 4 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 29.08.2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, w zakresie świadczeń gwarantowanych pielęgniarstwa lub higienistki szkolnej udzielanych w środowisku nauczania i wychowania znajduje się „prowadzenie u uczniów szkół podstawowych (klasy I-VI) znajdujących się na obszarach gdzie poziom fluorków w wodzie pitnej nie przekracza wartości 1mg/l, grupowej profilaktyki fluorkowej metodą nadzorowanego szczotkowania zębów preparatami fluorkowymi”.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Próchnica zębów u dzieci i młodzieży, ze względu na częstość występowania, poważne i kosztowne następstwa spowodowane niepodjęciem leczenia i powikłaniami oraz zależność od stylu życia, jest problemem o znaczeniu społecznym i stanowi istotny element zdrowia publicznego. Problem próchnicy jest na tyle istotny, że znalazł się wśród celów operacyjnych Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007–2015. Mimo poprawy sytuacji w ostatnich latach, Polska nadal należy do państw europejskich o najgorszych wynikach w dziedzinie zapobiegania próchnicy, duże są też różnice pomiędzy poszczególnymi rejonami kraju.

Według Światowej Organizacji Zdrowia, a także wytycznych klinicznych (np. amerykańskich) szkoła jest najkorzystniejszym środowiskiem do wykorzystania w celu promocji zdrowia jamy ustnej oraz działań profilaktycznych; realizacja programów profilaktyki próchnicy w szkole przynosi najlepsze efekty i zapewnia najszerszy krąg oddziaływania, zwłaszcza zapewnia dotarcie do środowisk o niskim statusie socjoekonomicznym zwiększającym ryzyko zaniedbań, ma poza tym duże szanse być kosztowo-efektywna.

Podstawowe zalecenia dotyczące profilaktyki próchnicy wynikające z odnalezionych wytycznych opartych na systematycznych przeglądach dowodów naukowych (również wskazówki Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego oraz pytanym o opinię specjalistów, stanowiące zalecenia na poziomie stanowiska eksperckiego, są zgodne z poniższymi stwierdzeniami):

- Praktyczną, skuteczną i powszechną metodą ograniczania próchnicy jest fluorowanie wody pitnej. Skutecznym działaniem w pierwotnej profilaktyce próchnicy jest codzienna ekspozycja na fluor przyjmowany z wodą oraz monitorowane stosowanie past fluorkowych.
- Istotnym elementem promocji zdrowia jamy ustnej są regularne, okresowe wizyty kontrolne. Zalecany odstęp między kolejnymi badaniami kontrolnymi powinien być dostosowany do potrzeb pacjenta i określony na podstawie oceny ryzyka próchnicy oraz zaawansowania/aktywności choroby;
- Istotnym elementem procesu decyzyjnego powinna być ocena ryzyka próchnicy u każdego pacjenta, okresowo weryfikowana;
- W profilaktyce próchnicy można stosować cztery proste metody o udowodnionej skuteczności: szczotkowanie zębów pastą z fluorem, porada dietetyczna (m.in. dotycząca ograniczenia spożycia cukrów), preparaty fluorowe do stosowania miejscowego (np. pasty do zębów, żele, płyny do płukania ust, lakiery) oraz laki szczelinowe (uszczelniacze) do zabezpieczania bruzd zębów trzonowych;
- Niezbędnym elementem profilaktyki próchnicy jest zdrowa dieta w zakresie spożywania cukrów: w przypadku pragnienia dziecko powinno pić wodę; posiłki zawierające cukry powinny być spożywane przez dzieci zagrożone próchnicą nie częściej niż 3–4 razy w ciągu dnia; wskazane jest prowadzenie w szkole zajęć edukacyjnych w zakresie higieny jamy ustnej, w tym związku między spożywaniem cukrów i rozwojem próchnicy;
- Podstawową metodą zapobiegania próchnicy powinno być dwukrotne w ciągu dnia szczotkowanie zębów pastą z fluorem o zawartości fluoru min 1000 ppm (dla małych dzieci wskazane są pasty z obniżoną zawartością fluoru);
- W grupie podwyższonego ryzyka próchnicy powinna być stosowana profesjonalna profilaktyka fluorkowa w odstępach 6-miesięcznych, a w grupie wysokiego ryzyka – w odstępach 3 miesięcy. Profesjonalna zapobiegawcza terapia fluorkowa nie jest wskazana u osób z niskim ryzykiem próchnicy;
- W przypadku stwierdzenia podwyższonego ryzyka rozwoju próchnicy (u pacjenta lub w odniesieniu do konkretnego zęba) należy wykonać uszczelnienie bruzd stałych zębów trzonowych lakiem, a następnie sprawdzać i w razie potrzeby uzupełnić lak podczas regularnych wizyt kontrolnych;

Dodatkowo w odniesieniu do lakowania szczelin i bruzd zębów trzonowych stałych u dzieci i młodzieży, według zaleceń *American Dental Association* na wczesne ogniska próchnicowe można stosować laki szczelinowe w celu zmniejszenia odsetka postępujących zmian.

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych należy rekomendować przedszkolne i szkolne programy prewencji próchnicy. Powinny być one tak zaprojektowane, aby uzupełniać, nie dublować świadczenia gwarantowane finansowane przez NFZ i inne programy organizowane na szczeblu ogólnokrajowym. W Narodowym Programie Zdrowia na lata 2007-2015 administracji samorządowej przypisano istotną rolę wśród realizatorów planowanych zadań. Wdrożenie samorządowego programu zdrowotnego dotyczącego profilaktyki próchnicy powinno być poprzedzone oceną lokalnej sytuacji w zakresie skuteczności profilaktyki i określeniem stanu lokalnych zasobów i potrzeb. Program powinien być projektowany w porozumieniu ze specjalistami-stomatologami doświadczonymi w dziedzinie prewencji próchnicy, którzy pomogą właściwie wybrać poprawne działania. Osiągnięcie efektywności programu wymaga koordynacji działań na poszczególnych szczeblach samorządowych (np. w powiecie i jego gminach).

Wnioski z oceny programu Miasta Katowice

Projekt programu zdrowotnego odnosi się do ważnego problemu zdrowotnego, jakim jest profilaktyka próchnicy. Celem głównym programu jest obniżenie wartości wskaźników intensywności próchnicy u dzieci i młodzieży szkolnej i zwiększenie odsetka dzieci ze zdrowym uzębieniem i przyzębiem, co w konsekwencji powinno obniżyć nakłady ponoszone na leczenie choroby próchnicowej i jej skutków.

Według opinii ekspertów programy profilaktyki próchnicy powinny zawierać działania z zakresu promocji zdrowia i edukacji prozdrowotnej dla dzieci, ich rodziców/opiekunów, nauczycieli.

Projekt zakłada przeprowadzenie wykładów edukacyjnych na temat choroby próchnicowej, jej powikłań i wpływu na stan zdrowia ogólnego skierowanych do nauczycieli prowadzących zajęcia z edukacji prozdrowotnej, pielęgniarek szkolnych, rodziców oraz uczniów klas I-V szkoły podstawowej. Ponadto program zakłada rozpropagowanie informacji na temat profilaktycznych świadczeń stomatologicznych przysługujących dzieciom w ramach świadczeń NFZ.

W zakresie profilaktyki wtórnej program zakłada skierowane do dzieci 8-letnich i 11-letnich: badanie przeglądowe jamy ustnej (oznaczenie wskaźnika intensywności próchnicy PUW(Z) i PUW(P), ocenę poziomu higieny jamy ustnej, ocenę stanu przyzębia, ocenę zgryzu), indywidualny instruktaż w zakresie higieny jamy ustnej i zasad prawidłowego odżywiania, przekazanie na piśmie informacji dla rodziców o stanie uzębienia z zaleceniem dalszego postępowania oraz:

c) lakowanie bruzd powierzchni żujących pierwszych zębów trzonowych stałych (szóstych) u dzieci, u których zabieg ten nie został wykonany w ramach refundacji NFZ przed ukończeniem 7. roku życia oraz w przypadkach utraty częściowej lub całkowitej laku szczelinowego (dzieci 8-letnie)

d) lakowanie bruzd powierzchni żujących zębów drugich trzonowych (siódmych). Zabieg ten nie wchodzi w zakres procedur refundowanych przez NFZ (dzieci 11-letnie).

Zaplanowane działania w ramach programu można uznać za skuteczne i powszechnie stosowane.

Zgodnie z wytycznymi:

- Regularne, okresowe wizyty kontrolne są istotnym elementem promocji zdrowia jamy ustnej. Zalecany odstęp między kolejnymi badaniami kontrolnymi powinien być dostosowany do potrzeb pacjenta i określony na podstawie oceny ryzyka próchnicy oraz zaawansowania/aktywności choroby. Istotnym elementem procesu decyzyjnego powinna być ocena ryzyka próchnicy u każdego pacjenta.
- Niezbędnym elementem profilaktyki próchnicy jest zdrowa dieta w zakresie spożywania cukrów: w przypadku pragnienia dziecko powinno pić wodę; posiłki zawierające cukry powinny być spożywane przez dzieci zagrożone próchnicą nie częściej niż 3–4 razy w ciągu dnia; wskazane jest prowadzenie w szkole zajęć edukacyjnych w zakresie higieny jamy ustnej, w tym związku między spożywaniem cukrów i rozwojem próchnicy.
- Lakowanie, czyli uszczelnianie bruzd lakiem szczelinowym powinno być wykonane w momencie stwierdzenia podwyższonego ryzyka próchnicy, na powierzchniach zdrowych jeszcze zębów, bez odwlekania w czasie. Niektórzy eksperci proponują lakowanie zębów u wszystkich objętych programem dzieci, u których stwierdzono zdrowe powierzchnie żujące, albo lakowanie nie tylko szóstych, ale i siódmych zębów (pierwszych i drugich trzonowych) u 11–12-latków. Lakowanie zębów u dzieci do 7 r.ż. finansowane jest w ramach NFZ, a u starszych musi być finansowane w ramach programu. W tym zakresie przedmiotowy program stanowi uzupełnienie świadczeń gwarantowanych.

Projekt programu zakłada uzyskanie od opiekunów dzieci zgody na udział uczniów w programie.

Wykazy oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego.

Wykaz świadczeń ogólnostomatologicznych dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18. r.ż. (załącznik 2 ww. Rozporządzenia) obejmuje m.in.:

- badanie lekarskie stomatologiczne z instruktażem higieny jamy ustnej 1 raz w okresie 12 miesięcy
- badanie lekarskie kontrolne 3 razy w okresie 12 miesięcy
- badanie lekarza specjalisty z krótką pisemną oceną i wskazaniem diagnostyczno-terapeutycznymi dla lekarza prowadzącego, bez powiązania z innymi świadczeniami gwarantowanymi

- zabezpieczenie bruzd zębów szóstych lakiem szczelinowym – 1 raz do ukończenia 7. roku życia
- lakierowanie wszystkich zębów stałych nie częściej niż 1 raz na kwartał – za każdą 1/4 łuku zębowego
- usunięcie złogów nazębnych nie częściej niż 1 raz na 6 miesięcy w obrębie całego uzębienia.

Wykaz profilaktycznych świadczeń stomatologicznych dla dzieci i młodzieży do ukończenia 19. roku życia. (załącznik 11 ww. Rozporządzenia):

Wiek 7 lat:

- ocena stanu uzębienia za pomocą wskaźnika intensywności próchnicy PUW (DMF) dla zębów stałych i PUW dla zębów mlecznych,
- oddzielne podanie poszczególnych składowych wskaźnika PUW dla zębów stałych i wskaźnika PUW dla zębów mlecznych,
- wykrywanie nieprawidłowości (wad) zgryzu: wyraźnego zniekształcenia lub wyraźnego ograniczenia funkcji żucia lub gryzienia,
- kwalifikacja do szczególnej opieki stomatologicznej, w tym profesjonalna profilaktyka fluorkowa.

Wiek 10 lat: – jw.

Wiek 12 i 13 lat – jw. – dla zębów stałych

Zgodnie z tym wykazem proponowane działania (badanie przeglądowe jamy ustnej, instruktaż w zakresie higieny jamy ustnej) w ramach programu są finansowane ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych.

Eksperti przy ocenie poprzednich projektów z tego zakresu zauważyli, że świadczenia ogólnostomatologiczne oraz świadczenia ogólnostomatologiczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18. r.ż. są finansowane przez NFZ, a więc programy samorządowe powinny odnosić się do tych świadczeń i je właściwie wspomagać, a nie dublować.

Projekt programu przewiduje przeprowadzenie kampanii informacyjnej w formie ulotek informujących o celu i założeniach programu skierowanych do rodziców i opiekunów dzieci oraz rozpropagowanie i nagłośnienie programu na zebraniach z rodzicami (opiekunami) w szkołach podstawowych na terenie miasta Katowice.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu (ocenę zgłaszalności do programu, efektywności programu oraz ocenę jakości świadczeń w programie). Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do założonych celów i działań w programie.

Przedstawiono szczegółowo budżet programu. Podano koszty jednostkowe oraz planowane koszty całkowite realizacji programu (244 781 zł w 2014 roku). Program zostanie w całości sfinansowany przez Urząd Miasta Katowice.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych przez American Public Health Association⁴) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego, jakim jest profilaktyka próchnicy u dzieci.

II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów - projekt programu przewiduje przeprowadzenie kampanii informacyjnej w formie ulotek informujących o celu i założeniach programu skierowanych do rodziców i opiekunów dzieci oraz rozpropagowanie i nagłośnienie programu na zebraniach z rodzicami (opiekunami) w szkołach podstawowych na terenie miasta Katowice, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.

III. Skuteczność działań: działania proponowane przez autorów są skuteczne. Autorzy programu nie przedstawili informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa planowanych działań.

IV. Przedstawiono szczegółowo budżet programu. Podano koszty jednostkowe oraz planowane koszty całkowite realizacji programu (244 781 zł w 2014 roku). Program zostanie w całości sfinansowany przez Urząd Miasta Katowice.

V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu (ocenę zgłaszalności do programu, efektywności programu oraz ocenę jakości świadczeń w programie). Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do założonych celów i działań w programie.

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

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem Programu profilaktyki próchnicy dla dzieci miasta Katowice realizowany przez Miasto Katowice, AOTM-OT-441-109/2013, Warszawa, listopad 2013 i aneksu: Programy profilaktyki próchnicy i poprawy stanu zdrowia jamy ustnej u dzieci przedszkolnych i szkolnych, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, lipiec 2012.

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

1. Nie dotyczy.