



**Protokół nr 8/2014  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 25 lutego 2014 roku  
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Anna Cieślik
3. Marlena Jankowiak – obecna na posiedzeniu od pkt. 5 porządku obrad
4. Aleksandra Michowicz
5. Michał Myśliwiec
6. Jakub Pawlikowski
7. Jerzy Stelmachów
8. Rafał Suwiński
9. Piotr Szymański
10. Janusz Szyndler

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie stanowisk w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego HCU Express 15 (dieta eliminacyjna), woreczki a 130 ml, we wskazaniu: homocystynuria.
5. Przygotowanie stanowisk w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego GA Gel (dieta eliminacyjna), woreczki a 130 ml, we wskazaniu: acyduria glutarowa.
6. Przygotowanie stanowisk w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego.
7. Przygotowanie stanowisk w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego.
8. Przygotowanie stanowisk w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego Cholesterol Module (dieta eliminacyjna), proszek, 450 g, we wskazaniu: zespół Smitha-Lemiego-Opitza.



9. Przygotowanie stanowisk w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego Glycosade (dieta eliminacyjna), saszetki á 60g, we wskazaniu: glikogenoza typu I.
10. Przygotowanie stanowisk w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu á 0,05%, we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek; przy założeniu że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.
11. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację dla produktu leczniczego Thym-Uvocal Plus (Thymus peptide), kapsułki á 240 mg, we wskazaniu: zespół Di George'a.
12. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: interferonu alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D18.1 (naczyniak chłonny jakiegokolwiek umiejscowienia), syrolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 (naczyniak krwionośny jakiegokolwiek umiejscowienia); D18.1 (naczyniak chłonny jakiegokolwiek umiejscowienia) realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
13. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: interferonu alfa-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C96.2 (guzy złośliwe z komórek tucznych); C81 z rozszerzeniami (choroba Hodgkina), dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C96.2 (guzy złośliwe z komórek tucznych) realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
14. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: peginterferonu alfa-2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C96.7 (inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
15. Przygotowanie opinii o projekcie programu zdrowotnego: „Program wczesnej identyfikacji zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” (województwo łódzkie).
16. Losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 10 marca 2014 r.
17. Zamknięcie posiedzenia.

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

**Ad.2.** Rada przyjęła jednomyślnie 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-OT-431-22/2013 „HCU Express 15 (dieta eliminacyjna) saszetki á 25 g we wskazaniu: homocystynuria”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 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-OT-431-24/2013 „GA GEL (Dieta eliminacyjna) saszetki á 24 g we wskazaniu: Acyduria glutarowa typu I”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

**Ad.6. i 7.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-5,6(A)/2014 „Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

- 1) Isoleucine 50 we wskazaniu choroba syropu klonowego - w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Valine 50 we wskazaniu choroba syropu klonowego - w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw.

**Ad.8.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-16/2013 „Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module (Dieta eliminacyjna), proszek, 450 g, we wskazaniu: Zespół Smitha - Lemliego – Opitza”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

**Ad.9.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-13/2013 „Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade (Dieta eliminacyjna), saszetki a 60 g we wskazaniu: glikogenoza typu I”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

**Ad.10.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-10/2013 „Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (Ciclosporinum) we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa – Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady.

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

**Ad.11.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-9/2013 „Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Thym-Uvocal Plus (Thymus peptide), kapsułki a 240 mg we wskazaniu Zespół Di George’a”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Decyzją prowadzącego głosowanie w tej sprawie przełożono na później.

**Ad.12.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-8/2014 „Interferon alfa 2b - w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu), Sirolimus - w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0

(Naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu), D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu)”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

- 1) Interferon alfa 2b - w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D18.1 - w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Sirolimus - w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 - w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw.

**cd.Ad.11.** W wyniku przeprowadzonej dyskusji nt. zasadności wydawania zgody na refundację produktu Thym-Uvocal Plus (Thymus peptide) we wskazaniu Zespół Di George’a - Rada, 10 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.13.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-2/2014 „Interferon  $\alpha$ -2a, dazatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

- 1) Interferon  $\alpha$ -2a - w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C 96.2, C81 - w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Dazatynib - w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81 - w wyniku głosowania 10 głosów za, 0 głosów przeciw.

**Ad.14.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-5/2014 „Peginterferon alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

**Ad.15.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-441-348/2012 „Program wczesnej identyfikacji zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV”.

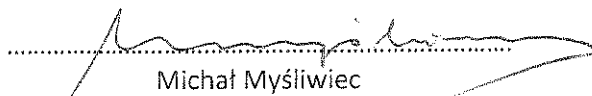
Następnie projekt opinii przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

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

**Ad.16.** Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 10 marca 2014 r.

**Ad.17.** Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 12:55.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

  
Michał Myśliwiec  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 66/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację  
środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego  
HCU Express 15 we wskazaniu: homocystynuria

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Express 15 we wskazaniu: homocystynuria dla pacjentów nie odpowiadających na pirydoksynę.*

**Uzasadnienie**

*Nie odnotowano wytycznych klinicznych, które zalecałyby stosowanie HCU Express 15 w homocystynurii, jednak odnotowano zalecenia stosowania syntetycznych produktów nie zawierających metioniny a odpowiadające w składzie środkowi spożywczemu specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Express 15. Przegląd Vliet 2014 wykazał przydatność tego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego szczególnie u pacjentów nie odpowiadających na pirydoksynę. Również wskazania refundacyjne tego preparatu w Australii dotyczą tej grupy pacjentów. W Polsce refundowanym produktem leczniczym w tym wskazaniu jest Cystadane /betaina bezwodna/.*

**Przedmiot wniosku**

Problem decyzyjny: zlecenie Ministra Zdrowia (pismo z dnia 03.07.2013 r., znak MZ-PLD-460-18536-39/AL/13) dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz): HCU Express 15 (dieta eliminacyjna) saszetki a 25 g we wskazaniu: homocystynuria (HCU); sprowadzanego zgodnie art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2010 r., Nr 136, poz 914 z późn. zm.).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: AOTM wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o przekazanie danych dotyczących zleconego produktu leczniczego oraz wyrażenia zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów. Minister zdrowia wyraził zgodę na przeprowadzenie oceny skróconej.

**Problem zdrowotny**

Homocystynuria to genetyczne zaburzenie metaboliczne wynikające głównie z braku aktywności enzymu syntetyzującego cystationinę, co powoduje wzrost stężenia homocysteiny w surowicy



i w moczu oraz podwyższony poziom metioniny. Powoduje to zespół objawów związanych z upośledzeniem dojrzewania kolagenu: zaburzenia układu kostnego z osteoporozą, zwężenie soczewek oraz zakrzepy w naczyniach. Celem leczenia jest obniżenie stężenia homocysteiny do jak najniższego. Uzyskuje się to poprzez: podawanie witaminy B6, witaminy B12 i kwasu foliowego (wzmocnienie działania enzymu  $\beta$ -syntazy cystationiny), zmniejszanie zawartości metioniny w diecie i ew. suplementację cystyny oraz podawanie bezwodnej betainy (stosowanie alternatywnego szlaku metabolicznego do eliminacji homocysteiny).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Niearomatyzowany proszek wolny od metioniny, zawierający egzo- i endogenne aminokwasy, węglowodany, cukry, witaminy, minerały i śladowe ilości innych elementów do zastosowania w postępowaniu dietetycznym w HCU.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W oparciu o opinię ekspercką alternatywnymi technologiami stosowanymi w ocenianym wskazaniu w ramach postępowania dietetycznego są: HCU Anamix Infant, HCU LV, Milupa HOM 2 prima, natomiast w ramach leczenia farmakologicznego: betaina bezwodna, pirodyksyna, kwas foliowy, hydroksykobalamina.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących stosowania HCU Express 15 u pacjentów z homocystynurią.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną produktu HCU Express 15.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo stosowania produktu HCU Express 15.

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

Brak danych.

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

W Polsce łączna kwota zgód na refundację w ramach importu docelowego śsspż HCU Express 15 we wskazaniu: homocystynuria wyniosła: 80,930 tys. PLN w 2013 r. (do II kwartału).

Jak poinformowała firma Nestle Polska S.A. we wszystkich krajach, w których oceniany śsspż jest zarejestrowany (Wielka Brytania, Irlandia, Niemcy, Austria, Hiszpania, Portugalia, Francja, Luksemburg, Grecja, Włochy, Dania, Holandia, Belgia, Szwecja, Norwegia, USA, Kanada, Australia, Turcja i pozostałe kraje Bliskiego Wschodu), jest też refundowany.

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

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych klinicznych, które zalecałyby stosowanie HCU Express 15 w homocystynurii. Jednak we wszystkich 6 odnalezionych dokumentach (2 amerykańskie, 2 europejskie, 1 angielskim, 1 irlandzkim) zalecano stosowanie specjalnej diety ubogiej w metioninę, w tym w 5 – syntetyczne produkty niezawierające metioniny, a dostarczające niezbędnych aminokwasów, witamin i minerałów. Odnaleziono także 1 australijską rekomendację refundacyjną zalecającą finansowanie ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Ze względu na ograniczoną ilość i jakość danych naukowych ocena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wymaga weryfikacji po ukazaniu się wyników kolejnych badań klinicznych.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-OT-431-22/2013, HCU Express 15 (dieta eliminacyjna) saszetki á 25 g we wskazaniu: homocystynuria, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 67/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację  
środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego  
GA Gel we wskazaniu Acyduria glutarowa typu I

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA Gel we wskazaniu Acyduria glutarowa typu I.*

**Uzasadnienie**

*Brak badań klinicznych omawiających skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA Gel w podanym wskazaniu. Jednak odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych i 1 finansową stwierdzającą przydatność GA Gel dla pacjentów od 6 mc do 10 r. życia. W wytycznych NHS NIHR 2012 wskazano ten środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego jako jeden z kilku do stosowania w diecie w Acydurii glutarowej typu I. Umożliwia pokrycie zapotrzebowania na białko w zależności od fazy rozwoju pacjenta, umożliwia przygotowanie preparatu w formie żelu, który można podać pacjentom od 6 mc. życia, jako jedyny nie wymaga dużych rozcieńczeń w jego przygotowaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Problem decyzyjny: zlecenie Ministra Zdrowia (pismo z dnia 4 lipca 2013 r., znak MZ-PLD-460-18536-38/AL/13) dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) GA Gel (Dieta eliminacyjna), saszetki á 24 g we wskazaniu acyduria glutarowa typu 1, sprowadzanego zgodnie art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2010 r., Nr 136, poz. 914 z późn. zm.) .

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: AOTM wystąpiła do MZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących zleconego śsspż oraz wyrażenia zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów. Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na przeprowadzenie oceny skróconej.

**Problem zdrowotny**

Acyduria glutarowa typu 1, inaczej niedobór dehydrogenazy glutarylo-CoA (GDD) jest autosomalnie recesywnym zaburzeniem neurometabolicznym, charakteryzującym się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prądkowiu oraz poważne zaburzenia ruchu natury





o charakterze dystonii i dyskinezy. Należy do chorób rzadkich, częstość występowania choroby na całym świecie szacuje się na 1 na 100,000 urodzeń. Postępowanie terapeutyczne w chorobie obejmuje obecnie dietę o niskiej zawartości lizyny, suplementację karnityny, w wypadku wystąpienia chorób dodatkowych – przygotowanie na szybką interwencję medyczną. Podczas ostrych epizodów najważniejsze w postępowaniu jest zwiększenie podaży energii (20-100% powyżej zalecanego dziennego spożycia); eliminacja naturalnego białka przez 24-48 godzin a następnie stopniowe jego przywrócenie; podwojenie suplementacji L-karnityny oraz ściśle monitorowanie glukozy, elektrolitów, bilansu płynów, jak również mocznika i stanu wątroby przez kompetentny interdyscyplinarny zespół. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych medycyny ratunkowej jest konieczne, by zapobiec uszkodzeniu neuronów i późniejszej wtórnej dystonii.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

GA Gel to bezsmakowy substytut białka, pozbawiony lizyny z niską zawartością tryptofanu w postaci proszku. Zawiera egzogenne i endogenne aminokwasy, węglowodany, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe.

GA Gel to skondensowany preparat w postaci proszku przeznaczony dla pacjentów od 6 m.ż. do 10 r.ż. ze stwierdzoną acydurią glutarową. GA Gel jest preparatem dostosowanym do potrzeb żywieniowych niemowląt i młodszych dzieci z acydurią glutarową, który dostarcza wszystkie niezbędne egzo- i endogenne aminokwasy bez lizyny, z niską zawartością tryptofanu. GA Gel jest jedynym preparatem stosowanym w acydurii glutarowej, który można przyjmować w minimalnym rozcieńczeniu (30 ml płynu na saszetkę 24 g), co pozwala na przyjęcie preparatu w formie skondensowanej pasty.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W oparciu o opinię ekspercką alternatywnymi terapiami stosowanymi w ocenianych wskazaniach są: w ramach leczenia dietetycznego: GA1 Anamix Infant, LT-AM2, LT-AM3, w ramach farmakoterapii: L-karnityna (w dużych dawkach). W wytycznych NHS NIHR Expanded Newborn Screening 2012 wskazano kilka preparatów, które można w acydurii glutarowej typu I: GA Anamix Infant, GA Gel, XLys Low Try Maxamaid oraz XLys Try Glutaridon. Ponadto na stronach producentów śsspż zidentyfikowano inne preparaty stosowane w acydurii glutarowej typu I w grupie wiekowej obejmującej przedział od 6 mies. do 10 lat (wskazanie dotyczące GA Gel), są to: GA express15 i GA amino5 produkowane przez Vitaflo, GA produkowane przez Mead Johnson Nutrition, XLYS Low TRY Maxamaid, XLYS Low TRY Maxamum i XLYS TRY Glutaridon produkowane przez Nutricię, Glutarex 1 i Glutarex 2 produkowane przez Abbott Nutrition oraz ga 1, ga 2 i ga 2-prima produkowane przez Milupa Metabolics.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych ani badań klinicznych, na podstawie, których można by wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie klinicznym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA Gel.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu GA Gel.

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

Brak danych.

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

W Polsce łączna kwota zgód na refundację w ramach importu docelowego śsspż GA Gel we wskazaniu acyduria glutarowa typu 1 wyniosła ok 27 tys. PLN (sprowadzono 20 opakowań w latach 2012-2013)

Z odnalezionych informacji wynika, że śsspż GA Gel finansowany jest ze środków publicznych w Wielkiej Brytanii, Australii i Kanadzie.

Z informacji przekazanych przez podmiot odpowiedzialny wynika, iż cena zbytu netto środka GA Gel wynosi w krajach UE od 203,69 € do 303,79 €.

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

Odnaleziono wytyczne kliniczne zalecają ogólnie dietę niskolizynową z jednoczesnym zapewnieniem właściwej podaży białek, kluczowych aminokwasów, energii, mikro/makroelementów i witamin w skojarzeniu z suplementacją L-karnityny. W wytycznych NHS NIHR Expanded Newborn Screening 2012 wskazano preparat GA Gel jako jeden z kilku, które można stosować w diecie w acydurii glutarowej typu I.

Odnaleziono 1 australijską pozytywną rekomendację PBAC z 2009 roku zalecającą finansowanie środka GA Gel w acydurii glutarowej typu I u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 10 lat.

Na stronie Ontario Ministry of Health and Long-Term Care odnaleziono 2 dokumenty zawierające listy środków finansowanych w ramach programu chorób metabolicznych. Na obu listach znajduje się środek GA Gel we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I i napady padaczkowe uzależnione od pirydoksyny. Nie odnaleziono informacji o wysokości finansowania.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Ze względu na ograniczoną ilość i jakość danych naukowych ocena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wymaga weryfikacji po ukazaniu się wyników kolejnych badań klinicznych.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-OT-431-24/2013, GA GEL (Dieta eliminacyjna) saszetki á 24 g we wskazaniu: Acyduria glutarowa typu I, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 68/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego  
Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g,  
we wskazaniu: choroba syropu klonowego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego.*

**Uzasadnienie**

*Podstawowym postępowaniem w chorobie syropu klonowego jest dieta eliminacyjna z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny, co pozwala uzyskać prawidłowy rozwój dotkniętych nią dzieci. W przypadku stosowania preparatów eliminujących jednocześnie kilka aminokwasów, często dochodzi do dysproporcji pomiędzy nimi w organizmie pacjenta i konieczna jest suplementacja brakujących aminokwasów, zwłaszcza waliny lub izoleucyny. Wnioskowana technologia umożliwi lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów w każdym wieku, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i polepsza rokowanie na przyszłość. Rzadkie występowanie choroby (kilkanaście przypadków w Polsce) utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT), ale przegląd dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że suplementacja izoleucyną i waliną w przypadku pacjentów z chorobą syropu klonowego obniża ryzyko wystąpienia encefalopatii i zapalenia skóry. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej oraz opinia eksperta również wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z chorobą syropu klonowego.*

**Przedmiot wniosku**

W piśmie z dnia 3.07.2013, znak MZ-PLD-460-18536-45/AL/13 (data wpływu do AOTM 8 lipca 2013 r.), Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przygotowanie rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g we wskazaniu: choroba syropu klonowego, w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.).



Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z braku rejestracji środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Isoleucine 50 w Polsce), zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego w Wlk. Brytanii, uzupełnionej o przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych. Pismem z dnia 30 sierpnia 2013r. Minister wyraził zgodę na taki sposób postępowania.

### **Problem zdrowotny**

Choroba syropu klonowego (ang. *maple syrup urine disease*, MSUD) to rzadka autosomalna wada typu recesywnego lub niedobór enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. W rezultacie dochodzi do gromadzenia się tych aminokwasów wraz z odpowiadającymi im  $\alpha$ -ketokwasami we krwi, w płynie mózgowo-rdzeniowym i w moczu. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii zapadalność na MSUD w Polsce wynosi 1/300 000 porodów w ciągu roku, czyli jeden nowy przypadek rocznie. Obecnie, w Polsce około 10-12 osób choruje na MSUD.

W klasycznej postaci MSUD noworodek po urodzeniu jest pozornie zdrowy (wg punktacji w skali Apgar 10), jednak w pierwszym tygodniu życia pojawiają się trudności w karmieniu i ciężki stan ogólny – wiotkość, drżenia, senność i śpiączka. Często stwierdza się również hipoglikemię i obecność ketonów w moczu, niekiedy występuje kwasica metaboliczna. Zgon następuje zazwyczaj we wczesnym niemowlęctwie. Postać „przerywana” MSUD może ujawniać się w różnym wieku i objawia się napadowymi zaburzeniami neurologicznymi (utrata przytomności, drgawki, ataksja) występujące zwykle w okresie infekcji z gorączką oraz w innych stanach zwiększonego katabolizmu. Natomiast, wariant MSUD zależny od witaminy B1 spowodowany jest zmniejszoną zdolnością dekarboksylazy rozgałęzionych ketokwasów do wiązania koenzymu tej reakcji.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Preparat Isoleucine 50 i Valine 50 są substytutem aminokwasów odpowiednio izoleucyny (Ile) i waliny (Val) zawierającym węglowodany. Oba produkty nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, mogą jednak być sprowadzane z zagranicy, jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Brak danych.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparaty. Przegląd Van Vliet 2014 wskazuje na zasadność stosowania preparatów monoaminokwasowych w leczeniu MSUD. Dla pacjentów z MSUD zalecana jest dieta z ograniczeniem podaży BCAA jednak z równoczesną suplementacją izoleucyny i waliny.

Doniesienia wskazują na zasadność suplementowania izoleucyną i waliną pacjentów z MSUD. Rzadkie występowanie choroby utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT).

### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Brak danych.

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

Brak danych.

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

Aktualnie, na Wykazie Leków Refundowanych (WLR) nie znajduje się żaden śsspz przeznaczony dla pacjentów z MSUD.

Otrzymane dane z NFZ wskazują, że w latach 2012 udzielono 3 zgód (3 wnioski) na łączną ilość 9 opakowań á 30 saszetek Isoleucine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 3 150 zł. W 2013 roku udzielono 33 zgody (25 wniosków) na łączną ilość 120 opakowań á 30 saszetek Isoleucine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 34 320 zł. W 2012 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 286 (cena w PLN netto – II kwartał 2013r.), w 2013 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 350 (cena w PLN netto – IV kwartał 2012r.)

Otrzymane dane z NFZ wskazują, że w latach 2012 udzielono 1 zgodę (1 wniosek) na łączną ilość 3 opakowań á 30 saszetek Valine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 833,64 zł. W 2013 roku udzielono 23 zgody (20 wniosków) na łączną ilość 87 opakowań á 30 saszetek Valine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 24 882zł. W 2012 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 286 (cena w PLN netto – II kwartał 2013r.), w 2013 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 277,88 (cena w PLN netto – IV kwartał 2013r.).

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

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania z pacjentami z MSUD (SERC Southeast NBS & Genetics Collaborative 2014, Children's University Hospital 2004). Kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MSUD odgrywa dieta, polegająca na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, odpowiedniej podaży płynów, zapewnieniu właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej, oraz stabilizacji innych parametrów biochemicznych. Suplementacja preparatami zawierającymi Val i Ile jest wskazana w przypadku, gdy ich stężenie w osoczu spadnie poniżej dopuszczalnej granicy, co może skutkować upośledzeniem procesów anabolicznych. Pacjenci z MSUD w stanie ostrym wymagają leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego bądź żywienia przez zgłębnik.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianych preparatów. Odnaleziono informację, iż śsspz stosowane w MSUD są finansowane w Kanadzie w prowincji Ontario w ramach programu „Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program”. Oba preparaty firmy Vitaflo znajdują się na liście śsspz finansowanych w ramach ww. programu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Ze względu na ograniczoną ilość i jakość danych naukowych ocena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wymaga weryfikacji po ukazaniu się wyników kolejnych badań klinicznych.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-BP-431-5,6(A)/2014, Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 69/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego  
Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g,  
we wskazaniu: choroba syropu klonowego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego.*

**Uzasadnienie**

*Podstawowym postępowaniem w chorobie syropu klonowego jest dieta eliminacyjna z ograniczeniem leucyny, izoleucyny i waliny, co pozwala uzyskać prawidłowy rozwój dotkniętych nią dzieci. W przypadku stosowania preparatów eliminujących jednocześnie kilka aminokwasów, często dochodzi do dysproporcji pomiędzy nimi w organizmie pacjenta i konieczna jest suplementacja brakujących aminokwasów, zwłaszcza waliny lub izoleucyny. Wnioskowana technologia umożliwi lepsze wyrównanie metaboliczne u pacjentów w każdym wieku, co prowadzi do poprawy jakości ich życia i polepsza rokowanie na przyszłość. Rzadkie występowanie choroby (kilkanaście przypadków w Polsce) utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT), ale przegląd dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że suplementacja izoleucyną i waliną w przypadku pacjentów z chorobą syropu klonowego obniża ryzyko wystąpienia encefalopatii i zapalenia skóry. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej oraz opinia eksperta również wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z chorobą syropu klonowego.*

**Przedmiot wniosku**

W piśmie z dnia 3.07.2013, znak MZ-PLD-460-18536-46/AL/13 (data wpływu do AOTM 8 lipca 2013 r.), Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przygotowanie rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki á 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego, w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.).



Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z braku rejestracji środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Valine 50 w Polsce), zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego w Wlk. Brytanii, uzupełnionej o przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych. Pismem z dnia 30 sierpnia 2013r. Minister wyraził zgodę na taki sposób postępowania.

### **Problem zdrowotny**

Choroba syropu klonowego (ang. *maple syrup urine disease*, MSUD) to rzadka autosomalna wada typu recesywnego lub niedobór enzymu odpowiedzialnego za oksydację aminokwasów rozgałęzionych – leucyny, izoleucyny i waliny. W rezultacie dochodzi do gromadzenia się tych aminokwasów wraz z odpowiadającymi im  $\alpha$ -ketokwasami we krwi, w płynie mózgowo-rdzeniowym i w moczu. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii zapadalność na MSUD w Polsce wynosi 1/300 000 porodów w ciągu roku, czyli jeden nowy przypadek rocznie. Obecnie, w Polsce około 10-12 osób choruje na MSUD.

W klasycznej postaci MSUD noworodek po urodzeniu jest pozornie zdrowy (wg punktacji w skali Apgar 10), jednak w pierwszym tygodniu życia pojawiają się trudności w karmieniu i ciężki stan ogólny – wiotkość, drżenia, senność i śpiączka. Często stwierdza się również hipoglikemię i obecność ketonów w moczu, niekiedy występuje kwasica metaboliczna. Zgon następuje zazwyczaj we wczesnym niemowlęctwie. Postać „przerzywana” MSUD może ujawniać się w różnym wieku i objawia się napadowymi zaburzeniami neurologicznymi (utrata przytomności, drgawki, ataksja) występujące zwykle w okresie infekcji z gorączką oraz w innych stanach zwiększonego katabolizmu. Natomiast, wariant MSUD zależny od witaminy B1 spowodowany jest zmniejszoną zdolnością dekarboksylazy rozgałęzionych ketokwasów do wiązania koenzymu tej reakcji.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Preparaty Isoleucine 50 i Valine 50 są substytutem aminokwasów odpowiednio izoleucyny (Ile) i waliny (Val) zawierającym węglowodany. Oba produkty nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, mogą jednak być sprowadzane z zagranicy, jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Brak danych.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających preparaty. Przegląd Van Vliet 2014 wskazuje na zasadność stosowania preparatów monoaminokwasowych w leczeniu MSUD. Dla pacjentów z MSUD zalecana jest dieta z ograniczeniem podaży BCAA jednak z równoczesną suplementacją izoleucyny i waliny.

Doniesienia wskazują na zasadność suplementowania izoleucyną i waliną pacjentów z MSUD. Rzadkie występowanie choroby utrudnia przeprowadzenie badań wysokiej jakości (RCT).

### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych.



### **Bezpieczeństwo stosowania**

Brak danych.

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

Brak danych.

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

Aktualnie, na Wykazie Leków Refundowanych (WLR) nie znajduje się żaden śsspz przeznaczony dla pacjentów z MSUD.

Otrzymane dane z NFZ wskazują, że w latach 2012 udzielono 3 zgód (3 wnioski) na łączną ilość 9 opakowań á 30 saszetek Isoleucine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 3 150 zł. W 2013 roku udzielono 33 zgody (25 wniosków) na łączną ilość 120 opakowań á 30 saszetek Isoleucine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 34 320 zł. W 2012 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 286 (cena w PLN netto – II kwartał 2013r.), w 2013 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 350 (cena w PLN netto – IV kwartał 2012r.)

Otrzymane dane z NFZ wskazują, że w latach 2012 udzielono 1 zgodę (1 wniosek) na łączną ilość 3 opakowań á 30 saszetek Valine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 833,64 zł. W 2013 roku udzielono 23 zgody (20 wniosków) na łączną ilość 87 opakowań á 30 saszetek Valine 50 na leczenie MSUD i MMA na kwotę 24 882zł. W 2012 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 286 (cena w PLN netto – II kwartał 2013r.), w 2013 roku średnia cena za opakowanie wynosiła 277,88 (cena w PLN netto – IV kwartał 2013r.).

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

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące postępowanie z pacjentami z MSUD (SERC Southeast NBS & Genetics Collaborative 2014, Children's University Hospital 2004). Kluczową rolę w postępowaniu medycznym u pacjentów z MSUD odgrywa dieta, polegająca na odpowiedniej podaży egzogennych aminokwasów wolnych od BCAA, odpowiedniej podaży płynów, zapewnieniu właściwego bilansu energetycznego i równowagi kwasowo-zasadowej oraz stabilizacji innych parametrów biochemicznych. Suplementacja preparatami zawierającymi Val i Ile jest wskazana w przypadku, gdy ich stężenie w osoczu spadnie poniżej dopuszczalnej granicy, co może skutkować upośledzeniem procesów anabolicznych. Pacjenci z MSUD w stanie ostrym wymagają leczenia za pomocą dializ, żywienia pozajelitowego bądź żywienia przez zgłębnik.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianych preparatów. Odnaleziono informację, iż śsspz stosowane w MSUD są finansowane w Kanadzie w prowincji Ontario w ramach programu „Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program”. Oba preparaty firmy Vitaflo znajdują się na liście śsspz finansowanych w ramach w/w programu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Ze względu na ograniczoną ilość i jakość danych naukowych ocena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wymaga weryfikacji po ukazaniu się wyników kolejnych badań klinicznych.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-BP-431-5,6(A)/2014, Isoleucine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, Valine 50 (dieta eliminacyjna), saszetki a 4 g, we wskazaniu: choroba syropu klonowego, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 70/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Cholesterol Module we wskazaniu  
Zespół Smitha-Lemliego-Opitza

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module (Dieta eliminacyjna), proszek, 450g we wskazaniu: Zespół Smitha-Lemliego-Opitza.*

**Uzasadnienie**

*Brak jest technologii alternatywnych mogących zastąpić stosowanie Cholesterolu Module w Zespole Smitha-Lemliego-Opitza. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę przypadków tej wady i pozytywne opinie ekspertów Rada Przejrzystości wnioskuje jak wyżej.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module (Dieta eliminacyjna), proszek, 450 g, we wskazaniu: Zespół Smitha-Lemliego-Opitza.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Zespół Smith-Lemli-Opitz (ZSLO) jest wrodzoną chorobą metaboliczną uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Powodem choroby są wysokie poziomy prekursorów cholesterolu 7-dehydrocholesterolu (DHCR7) oraz 8-dehydrocholesterolu (DHCR8) prowadzące do zaburzeń jego syntezy. W ZSLO dochodzi do gromadzenia się 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) w tkankach całego organizmu. Niedobór cholesterolu z kolei powoduje występowanie szeregu zaburzeń rozwojowych u płodu, a w skrajnych przypadkach nawet do jego obumarcia.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Cholesterol Module jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Cholesterol Module wskazany jest w przypadku stosowania w Zespole Smith-Lemli-Opitz. Zalecany dla niemowląt, dzieci i dorosłych.

**Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych ds. pediatrii oraz pediatrii metabolicznej nie ma terapii alternatywnej dla stosowania Cholesterol Module.



### **Skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny autorstwa Svoboda (2012). W publikacji zwrócono uwagę, iż najbardziej powszechną formą suplementacji cholesterolu w diecie są żółtka jaja i/lub zawiesina cholesterolu, która jest dostępna jako krystaliczny proszek do rozpuszczania w oleju, wodzie lub posypywania żywności. Rzadziej, zwiększenie podaży cholesterolu, może polegać na stosowaniu diety bogato cholesterolowej z użyciem masła, śmietany i mięsa.

Do analizy klinicznej włączono 4 publikacji, dotyczących efektów suplementacji egzogenego cholesterolu u pacjentów z zespołem Smith-Lemli-Opitza. Tylko w jednym z badań (Szabo 2010, opis przypadku), odniesiono się bezpośrednio do zastosowania preparatu Cholesterol Module jako formy terapii. W pozostałych badaniach klinicznych, suplementację cholesterolu przedstawiono jako połączenie diety składającej się z cholesterolu pochodzącego ze źródeł naturalnych oraz stosowania cholesterolu w formie krystalicznej. Wyniki wszystkich zaprezentowanych badań klinicznych wskazują na pozytywny efekt zastosowania suplementacji egzogenego cholesterolu u pacjentów z zespołem Smith-Lemli-Opitza.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w bazach EMA, FDA i URPL. Preparat Cholesterol Module nie posiada Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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

Cholesterol Module jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Może być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

W 2012 r. wydano 18 zgód na import docelowy Cholesterol Module, łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 530, gdzie kwota za opakowanie wahała się w granicach 524,63 - 623,26 PLN. W 2013 r. (dane za II kwartał) wydano 10 zgód na import docelowy Cholesterol Module, łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 365, gdzie kwota za opakowanie wyniosła 649,42 PLN.

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

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną Canadian Paediatric Surveillance Program dotyczącą pozytywnych efektów suplementacji cholesterolu u pacjentów z zespołem Smith-Lemli-Opitza. Rekomendacja nie odnosi się bezpośrednio do zastosowania produktu Cholesterol Module.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Ze względu na ograniczoną ilość i jakość danych naukowych ocena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wymaga weryfikacji po ukazaniu się wyników kolejnych badań klinicznych.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, AOTM-DS-431-16/2013, Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module (Dieta eliminacyjna), proszek, 450 g, we wskazaniu: Zespół Smitha-Lemliego-Opitza, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 71/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade (Dieta eliminacyjna), saszetki á 60 g we wskazaniu: glikogenoza typu I

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade (Dieta eliminacyjna), saszetki á 60 g we wskazaniu: glikogenoza typu I.*

**Uzasadnienie**

*Dowody naukowe wskazujące na przewagę środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade w leczeniu glikogenozy typu I pochodzą z ograniczonej ilości, słabej/umiarkowanej jakości badań klinicznych. Mimo to, ponieważ glikogenoza typu I należy do grupy chorób rzadkich, można je uznać za wystarczające dla uznania ocenianej interwencji za skuteczną klinicznie u części chorych w zakresie wtórnych punktów końcowych mogących wpłynąć na jakość ich życia. Stosowanie przetworzonej skrobi kukurydzianej u pacjentów cierpiących na glikogenozę typu I jest rekomendowane przez zespół European Study on Glycogen Storage Disease Type I. Brak jest danych pozwalających ocenić kosztową efektywność interwencji, jednak rekomendacje innych instytucji dotyczące finansowania produktu Glycosade we wskazaniu: choroby spichrzeniowe glikogenu, są również pozytywne.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia (pismo znak MZ-PLD-460-18536-42/AL/13 z dnia 3 lipca 2013 roku) dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade (Dieta eliminacyjna), saszetki á 60 g we wskazaniu: glikogenoza typu I.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.).

Przygotowano raport skrócony ograniczony do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Zwrócono się także do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich w dziedzinie pediatrii oraz pediatrii onkologicznej, zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie



w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię dotyczącą zbadania zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade (Dieta eliminacyjna) we wnioskowanym wskazaniu w ramach importu docelowego oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu.

### **Problem zdrowotny**

Glikogenozy (ang. *glycogen storage diseases* – GSD) to choroby genetyczne wynikające z zaburzeń metabolizmu glikogenu - polimerycznej cząsteczki wielocukru będącego materiałem zapasowym, służącym jako wewnątrzkomórkowe źródło energii.

Częstość występowania wszystkich typów glikogenoz w populacji wynosi 1:40 000, natomiast częstość występowania glikogenozy typu I wynosi 1:100 tysięcy żywych urodzeń.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Glycosade jest wskazany do stosowania dietetycznego w przypadku choroby związanej z odkładaniem glikogenu (GSD), gdy wskazane jest stosowanie skrobi długo działającej.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych ds. pediatrii oraz pediatrii metabolicznej nie ma terapii alternatywnej dla stosowania Glycosade.

### **Skuteczność kliniczna**

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane, badanie z grupą kontrolną (Correia 2008) porównujące skuteczność skrobi modyfikowanej (Glycosade) z obecnie stosowaną terapią skrobią kukurydzianą u pacjentów glikogenozą typu I. Wyniki wskazują, iż skrobia modyfikowana okazała się skuteczniejsza od standardowej terapii w wydłużaniu czasu do wystąpienia hipoglikemii.

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne. Zarówno w publikacjach Froissart 2011, jak i Shah 2013 zwrócono uwagę, iż spożywanie modyfikowanej skrobi kukurydzianej utrzymuje znacznie dłużej prawidłowe stężenie glukozy we krwi niż spożywanie standardowo stosowanej skrobi kukurydzianej.

### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w bazach EMA, FDA i URPL. Preparat Glycosade nie posiada Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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

Brak danych.

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

W 2012 r. wydano 7 zgód na import docelowy Glycosade, łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 30, cena za opakowanie 738,55 PLN. W 2013 r. (dane za II kwartał) wydano 9 zgód na import docelowy Glycosade, łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 51, cena za opakowanie wahała się w przedziale 451-743 PLN.

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

Do analizy włączono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania klinicznego u pacjentów z glikogenozą typu I. Wytyczne British Inherited Metabolic Disease Group nie zawierały informacji dotyczących zastosowania preparatu Glycosade we wnioskowanym wskazaniu. European Study on Glycogen Storage Disease Type I rekomenduje stosowanie przetworzonej skrobi kukurydzianej u pacjentów cierpiących na glikogenozę typu I.

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowania produktu Glycosade we wskazaniu: choroby spichrzeniowe glikogenu. Do analizy włączono rekomendacje PBAC, Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care oraz INAMI. Wszystkie przedstawione rekomendacje były pozytywne.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Ze względu na ograniczoną ilość i jakość danych naukowych ocena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wymaga weryfikacji po ukazaniu się wyników kolejnych badań klinicznych.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-DS-431-13/2013, Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade (Dieta eliminacyjna), saszetki á 60 g we wskazaniu: glikogenoza typu I, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 72/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa-Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wyrażanie zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05 %, we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół suchego oka, zespół Stevensa – Johnsona, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek.*

**Uzasadnienie**

*Badania kliniczne średniej jakości wykazały skuteczność i bezpieczeństwo miejscowego stosowania cyklosporyny A (preparat Restasis) w leczeniu pemfigoidu ocznego bliznowaciejącego, zespołu Sjögrena, zespołu suchego oka i trudnych do wyleczenia schorzeń rogówki, do których zaliczono: leczenie po przeszczepieniu rogówki i powierzchowne punktowate zapalenie rogówki Thygesona.*

*Cyklosporyna A jest również rekomendowana w olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówek.*

*Brak jest danych na efektywność kosztową Restasis.*

*Nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do leczenia za pomocą miejscowego stosowania cyklosporyny w ocznych objawach zespołu Stevensa-Johnsona.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05 %, we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa – Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).



## Problem zdrowotny

Zespół Sjögrena (ZS, choroba Mikulicza-Radeckiego) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w której dochodzi do powstawania nacieków z limfocytów w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego i upośledzenia czynności tych gruczołów (zespół suchości), a także do zmian zapalnych w wielu układach i narządach.

Zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ) charakteryzuje się występowaniem licznych zmian rumieniowych i pęcherzowych na skórze całego ciała oraz pęcherzy i nadżerek na błonach śluzowych jamy ustnej i narządów moczowo-płciowych. ZSJ jest ciężką odmianą choroby zwanej rumieniem wielopostaciowym.

Pemfigoid bliznowaciejący (*Cicatricial pemphigoid* – CP, obecnie określanymi jako: *Mucous membrane pemphigoid* – MMP) jest przewlekłą chorobą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu której powstają podnaskórkowe i podśluzówkowe pęcherze. Można wyróżnić trzy podstawowe odmiany pemfigoidu bliznowaciejącego: oczny, obejmujący błony śluzowe i dotyczący skóry.

Zespół suchego oka (ZSO, ang. Dry Eye Syndrome) definiowany jest jako zaburzenia filmu łzowego spowodowane niedoborem warstwy wodnej łez lub nadmiernym ich parowaniem, co powoduje zaburzenia powierzchni gałki ocznej i związane z tym objawy dyskomfortu. Podłożem tej grupy chorób stanowi reakcja zapalna.

Olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek to nieprawidłowy odczyn zapalny spojówek, charakteryzujący się rozwojem dużych narośli brodawkowych (powyżej 1 mm) na wewnętrznej powierzchni powiek górnych, jako odpowiedź na obecność ciała obcego.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cyklosporyna jest środkiem immunosupresyjnym, który podaje się układowo. U pacjentów z zaburzeniami wydzielania łez związanymi z zapaleniem oka związanymi z zapaleniem rogówki i spojówki, cyklosporyna działa jako immunomodulator. Dokładny mechanizm działania nie jest znany. Cyklosporyna jest wskazana do stosowania w celu zwiększenia wytwarzania łez u pacjentów, u których produkcja jest zaburzona z powodu zapalenia oka związanego z suchym zapaleniem rogówki.

## Alternatywne technologie medyczne

W przypadku trudnych do wyleczenia schorzeń rogówki ekspert kliniczny nie wskazał żadnych technologii alternatywnych. W odniesieniu do wskazania: olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek eksperci kliniczni wskazywali na terapię: odczulanie na alergen, leki przeciwhistaminowe miejscowo i ogólnie, leki przeciwzapalne najczęściej kortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. W odniesieniu do wskazania: pemfigoid oczny bliznowaciejący, eksperci kliniczni wskazywali na sterydoterapię, cyklofosfamid (1-2 ug/kg), dapsone (50-100 ug dziennie), azatiopryna, mykofenolan mofetylu oraz stosowane miejscowo sterydy, sztuczne łzy, retinoidy, podspojówkowe iniekcje z mikomycyny C. W przypadku Zespołu Sjögrena najczęściej w Polsce stosuje się Arechin i Azatioprynę, lecz nie są to równoważne technologie vs. cyklosporyna. W zespole suchego oka stosuje się leki przeciwzapalne najczęściej kortykosteroidy i/lub tetracykliny podawane miejscowo i ogólnie oraz leczenie wspomagające tj. substytuty łez, maści, żele nawilżające.

## Skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo stosowania

Do analizy włączono 8 badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności preparatu Restasis w leczeniu pemfigoidu ocznego bliznowaciejącego, zespołu Sjögrena, zespołu suchego oka, i trudnych do wyleczenia schorzeń rogówki, do których zaliczono: leczenie po przeszczepie rogówki i powierzchowne punktowate zapalenie rogówki Thygesona. Nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do leczenia za pomocą miejscowej cyklosporyny ocznych przejawów zespołu Stevensa-Johnsona. Wyniki wszystkich zaprezentowanych badań wskazały na pozytywny rezultat miejscowego zastosowania cyklosporyny.

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne dotyczące stosowania miejscowej cyklosporyny w leczeniu zespołu Sjögrena (Smarkos 2005), olbrzymiobrodawkowego zapalenia spojówek (Takamura 2011), a także zespołu suchego oka (Yavuz 2012). Autorzy, na podstawie analizy

przeprowadzonych badań, stwierdzili, iż cyklosporyna A, stosowana zewnętrznie, jest bezpieczna i skuteczna w leczeniu powikłań ocznych w zespole Sjögrena i zespole suchego oka. Cyklosporyna A jest również rekomendowana w olbrzymiobrodawkowym zapaleniu spojówek.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w bazach EMA, FDA i URPL.

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

Brak danych.

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

W 2012 r. wydano 33 zgód na import docelowy Restasis (ciclosporinum), łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 106, kwota za opakowanie wahała się w przedziale 539,72-798,54 PLN (III kwartał 2012 r.). W 2013 r. (dane za II kwartał) wydano 75 zgody na import docelowy Restasis (ciclosporinum), łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 202, kwota za opakowanie wyniosła 602, 44-1100 PLN (II kwartał 2013 r.).

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

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania cyklosporyny we wnioskowanych wskazaniach. W wytycznych opracowanych przez Sjögren's Syndrome Foundation, autorzy wydali pozytywną rekomendację odnośnie zastosowania cyklosporyny w leczeniu zespołu Sjögrena. Dla wskazania zespół Stevensa-Johnsona odnaleziono 2 rekomendacje. The Stevens Johnson Syndrome Foundation wydała rekomendację pozytywną, natomiast organizacja Nottingham University Hospitals NHS Trust swoją negatywną opinię uzasadniła brakiem wiarygodnych dowodów naukowych dla zastosowania cyklosporyny w powyższym wskazaniu. W analizie przedstawiono stanowiska 4 organizacji odnoszących się do zalecanego leczenia zespołu suchego oka, z czego 3 były pozytywne, a 1, autorstwa NICE, nie dotyczyła bezpośrednio zastosowania cyklosporyny. Według wytycznych American Academy of Ophthalmology, miejscowe podawanie cyklosporyny w formie kropli do oczu jest zalecane w przypadkach alergicznego zapalenia rogówki, a także w przypadku zapalenia rogówki o podłożu immunologicznym. Nie odnaleziono wytycznych rekomendujących terapię cyklosporyną we wskazaniu: pemfigoid oczny bliznowaciejący i olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek.

Odnaleziono 3 rekomendacje finansowe. Do analizy włączono rekomendacje organizacji: CADTH oraz Ontario - Ministry of Health and Long Term Care, które wydały negatywną decyzję odnośnie finansowania preparatu Restasis w zespole suchego oka. PTAC wydał natomiast pozytywną rekomendację dla umieszczenia preparatu Restasis na liście leków refundowanych z ograniczeniem do stosowania u pacjentów z ciężką postacią zespołu suchego oka z współwystępującymi chorobami tkanki łącznej.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Liczba zgód na import docelowy Restasis wzrosła kilkakrotnie od 2012 r (33 w całym 2012 r vs 75 tylko w I i II kwartale 2013 r). Koszt jednego opakowania leku jest duży i wzrósł od 2012 r prawie dwukrotnie.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-DS-431-10/2013, Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis (Ciclosporinum) we wskazaniach: zespół Sjögrena, zespół Stevensa – Johnsona, zespół suchego oka, trudne do wyleczenia schorzenia rogówki, pemfigoid oczny bliznowaciejący, olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 73/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
interferonu-alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu  
ICD-10: D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia  
w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie interferonu-alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD 10: D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Dane kliniczne dotyczące zastosowania interferonu-alfa-2b w leczeniu naczynek chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków, w których jednocześnie stosowano inne metody leczenia. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie rzeczywistej skuteczności klinicznej interferonu-alfa-2b we wnioskowanym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: D18.0 i D18.1 oraz podanie produktu leczniczego interferon alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem D18.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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.).

W korespondencji z dnia 2 października 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem: D18.1 (naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego interferon alfa-2b i sirolimus oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach. Do dnia ukończenia raportu nie otrzymano danych dotyczących sirolimusu.

**Problem zdrowotny**

Naczyniaki (znamiona naczyniowe) są to rozmaite zmiany istniejące zazwyczaj od urodzenia. Powstające w wyniku bądź rozszerzenia naczyń krwionośnych (naevus flammeus), bądź rozrostu



naczyń włosowatych, tętnicznych, żylnych lub chłonnych. Rozróżnia się naczyniaki krwionośne (haemangioma) oraz naczyniaki chłonne (lymphangioma).

*Naczyniak chłonny zwykły i jamisty (Lymphangioma simplex et cavernosum)*

W naczyniaku chłonnym zwykłym wykwitami pierwotnymi są pęcherzyki, z których przy nakłuciu wydobywa się przezroczysty płyn. Odmiana jamista ma charakter głębszych, sprężystych tworów guzowatych, niekiedy pokrytych na powierzchni przezroczystymi pęcherzykami. Jeśli pęcherzyki są krwotoczne, naczyniak ma charakter mieszany (lymph-haemangioma).

Najczęstszym umiejscowieniem jest: twarz, błony śluzowe jamy ustnej oraz okolice płciowe.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Produkt leczniczy IntronA (interferon alfa-2b) jest wskazany w leczeniu: przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C; białaczki włochatokomórkowej; przewlekłej białaczki szpikowej; szpiczaku mnogim; chłoniaku grudkowym; rakowiaku; czerniaku złośliwym.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Terapia naczyniaków obejmuje stosowanie m.in.: kortykosteroidów, interferonu (alfa lub gamma) oraz chemioterapeutyków (winkrystyna lub cyklofosamid). Terapie te stosuje się pojedynczo, w leczeniu skojarzonym lub w ramach leczenia wspomagającego przy chirurgicznym zabiegu wycięcia zmiany, iniekcji bezpośrednio do zmiany, terapii laserowej lub skleroterapii.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 5 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Włączone badania raportowały wyniki terapii u pacjentów (studia przypadku/ów) z diagnozą limfangiomatozy lub zespołu Gorham-Stout, w przebiegu których występują naczyniaki chłonne.

Analiza objęła 9 pacjentów z chorobą Gorham-Stout oraz 4 pacjentów z limfangiomatozą.

W grupie pacjentów (n = 9) z chorobą Gorham-Stout, interferon-alfa-2b był stosowany w dawce od 1 mln IU/m<sup>2</sup> do maksymalnej w wysokości 3 mln IU/m<sup>2</sup>. U 8/9 pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby odnoszącą się do zmian kostnych, a u dwóch pacjentów zaobserwowano poprawę stanu zdrowia. U jednego z pacjentów, który nie stosował się do zaleceń lekarskich zaobserwowano progresję zmian w śledzienie oraz 3 złamania w różnych kościach długich w ciągu 1 roku od momentu przerwania terapii interferonem i bisfosfonianami. Wznowienie terapii skutkowało stabilizacją ilości i wielkości zmian w śledzienie oraz tylko 1 złamaniem w trakcie 3 letniego okresu obserwacji. W przypadku jednego pacjenta, terapia interferonem-alfa-2b spowodowała wystąpienie trombocytopenii i hepatopatii, które wymagały zaprzestania podawania leku. Pacjent wymagał zabiegu operacyjnego, a dalszą stabilizację progresji choroby uzyskano poprzez stosowanie pegylowanego interferonu-alfa-2b.

W grupie 4 pacjentów z diagnozą limfangiomatozy, zastosowanie interferonu-alfa-2b było skuteczne u 3 pacjentów (brak hospitalizacji, poprawa tolerancji wysiłku fizycznego, poprawa funkcji

oddechowych, wzrost wagi). W 1 przypadku terapia interferonem-alfa-2b okazała się nieskuteczna, a pacjent zmarł.

### **Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

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

Wartość refundacji dla produktu leczniczego interferon-alfa-2b w wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D18.1 wyniosła w roku 2012 ponad 2,7 tys. PLN i ponad 3,6 tys. w roku 2013.

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

Odnaleziony przegląd nowoczesnych metod leczenia wskazuje na farmakoterapię zarówno w terapii naczynek krwionośnych (propranolol, tymolol, atenolol, acebutolol, nadolol, takrolimus, pimekrolimus, imikwimod), jak i naczynek chłonnych (sirolimus, sildenafil).

### **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 Interferon alfa 2b, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu); Sirolimus, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 (Naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu) D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu), AOTM-RK-431-8/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 74/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 i D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 i D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”*

**Uzasadnienie**

*Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu naczynek krwionośnych i chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: D18.0 i D18.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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.).

W korespondencji z dnia 15 stycznia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: D18.0 (naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu) i D18.1 (naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego sirolimus oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach. Do dnia ukończenia raportu nie otrzymano danych dotyczących sirolimusu.

**Problem zdrowotny**

Naczyniaki (znamiona naczyniowe) są to rozmaite zmiany istniejące zazwyczaj od urodzenia. Powstające w wyniku bądź rozszerzenia naczyń krwionośnych (naevus flammeus), bądź rozrostu naczyń włosowatych, tętniczych, żylnych lub chłonnych. Rozróżnia się naczyniaki krwionośne (haemangioma) oraz naczyniaki chłonne (lymphangioma).

Naczyniaki krwionośne dzielą się na:





- naczyniaki płaskie (naevus flammeus, port wine naevus) - leży w poziomie skóry, jest często jednostronny, umiejscowiony głównie na karku i twarzy, występuje we wczesnym dzieciństwie. Zmiany o centralnej lokalizacji mogą ustępować samoistnie, jednostronne (brzeżne) utrzymują się trwale. Naczyniaki płaskie jednostronne umiejscowione na twarzy wzdłuż przebiegu nerwu trójdzielnego mogą łączyć się ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym i jaskrą (zespół Sturge'a-Webera). Naczyniaki płaskie umiejscowione na kończynie mogą być związane ze znacznym przerostem kości i tkanek miękkich oraz rozszerzeniami żyłakowatymi (zespół Klippela-Trenaunaya).
- naczyniaki jamiste (haemangioma cavernosum) - zmiany są skórne (wyniosłe guzki) lub podskórne (varietas subcutanea), a najczęściej jest to postać mieszana. Wykwity guzowate są barwy sinoczerwonej, najczęściej umiejscawiają się na twarzy i owłosionej skórze głowy, niekiedy jednostronnie. Nierzadko usadawiają się również na błonach śluzowych jamy ustnej, powodując powiększenie języka (macroglossia) i obrzęk warg. Może dojść do zaników kostnych. Występują we wczesnym dzieciństwie, powiększając się zazwyczaj wraz ze wzrostem dziecka. W 70% przypadków ustępują samoistnie, zwłaszcza w następstwie ucisku lub urazów mechanicznych, które powodują rozpad. Rozległe naczyniaki jamiste u noworodków mogą być połączone z trombocytopenią, wywołaną zużyciem płytek krwi wskutek wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – zespół Kasabacha-Merritta. Trombocytopenia cofa się po ustąpieniu naczyniaków (samoistnie lub w wyniku leczenia).
- naczyniaki gwiazdziste (angioma stellatum, naevus araneus) - są to na ogół liczne, drobne guzki barwy czerwonej z promieniście rozchodzącymi się naczyniami włosowatymi, powstające w wyniku nowotworzenia naczyń włosowatych i drobnych naczyń tętnicznych. Najczęściej umiejscowione są na tułowiu lub twarzy. Są częstsze u dzieci, a u dorosłych – u kobiet. Niekiedy występują wysiewnie w ciąży i po porożu albo towarzyszą chorobom wątroby (angioma stellatum eruptivum).

Naczyniaki rubinowoczerwone u osób w starszym wieku, głównie umiejscowione na tułowiu, noszą nazwę naczyniaków starczych (angioma senile).

#### Naczyniak chłonny zwykły i jamisty (Lymphangioma simplex et cavernosum)

W naczyniaku chłonnym zwykłym wykwitami pierwotnymi są pęcherzyki, z których przy nakłuciu wydobywa się przezroczysty płyn. Odmiana jamista ma charakter głębszych, sprężystych tworów guzowatych, niekiedy pokrytych na powierzchni przezroczystymi pęcherzykami. Jeśli pęcherzyki są krwotoczne, naczyniak ma charakter mieszany (lymph-haemangioma).

Najczęstszym umiejscowieniem jest: twarz, błony śluzowe jamy ustnej oraz okolice płciowe.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKP-12, a kompleks FKP-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

Produkt leczniczy Rapamune (sirolimus) jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Terapia naczynek obejmuje stosowanie m.in.: kortykosteroidów, interferonu (alfa lub gamma) oraz substancji stosowanych w chemioterapii (winkrystyna lub cyklofosfamid). Terapie te stosuje się pojedynczo, w leczeniu skojarzonym lub w ramach leczenia wspomagającego przy chirurgicznym zabiegu wycięcia zmiany, iniekcji bezpośrednio do zmiany, terapii laserowej lub skleroterapii.

W przypadku naczynek krwionośnych (ze szczególnym uwzględnieniem naczynek wczesniomowlęcych) skuteczną okazuje się propranolol.

## **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

### *Sirolimus w terapii naczynek krwionośnych*

Do analizy włączono 3 publikacje będące studiami przypadku dotyczącymi stosowania sirolimusu w terapii naczynek krwionośnych.

Pierwszy przypadek obejmował dorosłego pacjenta z chorobą Maffucciego i licznymi zmianami naczyniowymi. Pacjenta poddano terapii sirolimusem po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Po 2 tygodniach terapii, zaobserwowano istotną poprawę kliniczną, charakteryzującą się zmianą konsystencji guzków (zmiękczenie) i wyglądu (utrata koloru purpurowego), przy jednoczesnym całkowitym ustąpieniu bólu i odzyskaniu sprawności w lewej ręce.

Drugi przypadek opisuje stosowanie sirolimusu u 3-letniej pacjentki z rozległymi segmentowymi naczyniakami krwionośnymi i diagnozą asocjacji PHACE. Terapię sirolimusem rozpoczęto po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Po 16 tygodniach terapii, badanie obrazowe MRI wykazało stabilizację objętości zmian wewnątrzczaszkowych z dowodami involucji guza. Po 3 miesiącach terapii, pacjentka była w stanie samodzielnie otworzyć oko. Po 9 miesiącach terapii i z dowodami ciągłej terapii, obniżono dawkę sirolimusu (0,2 mg; 0,54 mg/m<sup>2</sup>), jednak pacjentka doświadczyła nawrotu choroby. Ponowne zwiększenie dawki (0,5 mg/dzień; 1 mg/m<sup>2</sup>) skutkowało poprawą w objawach i wynikach fizykalnych.

W trzecim przypadku, pacjentem był dorosły mężczyzna z diagnozą naczynek jamistych o charakterze „plamy z wina porto”. Pacjent został poddany terapii skojarzonej, obejmującej przyjmowanie sirolimusu i naświetlań z barwnego lasera impulsowego. Miejsca poddane naświetlaniu w trakcie terapii sirolimusem uległy odbarwieniu, które utrzymało się przez okres dłuższy niż 13 miesięcy od leczenia.

### *Sirolimus w terapii naczynek chłonnych*

Odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny dotyczący zastosowania MRI w monitorowaniu sukcesu klinicznego przy terapii naczynek chłonnych z wykorzystaniem sirolimusu w populacji pediatrycznej. Autorzy publikacji podają informację, iż 4 pacjentów (w wieku od 0,58 do 3,99 lat) poddano terapii sirolimusem, a zmniejszenie objętości cyst wyniosło od 25 do 51%. Nie podano informacji na temat długości terapii ani dawkowania leku.

## **Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Brak danych.

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

Odnalezione wytyczne rekomendują rozważenie zastosowania propranololu w terapii naczynek krwionośnych wczesnodziecięcych w sytuacji zagrożenia owrzodzeniem lub upośledzeniem funkcji życiowych. Odnaleziony przegląd nowoczesnych metod leczenia wskazuje na farmakoterapię zarówno w terapii naczynek krwionośnych (propranolol, tymolol, atenolol, acebutolol, nadolol, takrolimus, pimekrolimus, imikwimod), jak i naczynek chłonnych (sirolimus, sildenafil).

## **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 Interferon alfa 2b, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu); Sirolimus, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 (Naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu) D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu), AOTM-RK-431-8/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 75/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
Thym-Uvocal Plus we wskazaniu Zespół Di George'a

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Thym-Uvocal Plus we wskazaniu Zespół Di George'a.*

**Uzasadnienie**

*Nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających skuteczność Thym Uvocal Plus we wskazaniu: Zespół Di George'a. Produkt Thym-Uvocal Plus jest zalecany do stosowania w specyficznej stymulacji układu odpornościowego, np. w pierwotnym niedoborze odporności, chorobie reumatycznej, jako wspomagający w leczeniu nowotworów i stanów przedrakowych, co nie znajduje potwierdzenia w badaniach klinicznych.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu Thym-Uvocal Plus (Thymus peptide), kapsułki á 240 mg we wskazaniu Zespół Di George'a.

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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Zespół Di George'a to zaburzenie rozwojowe będące skutkiem nieprawidłowej embriogenezy w 4-6 tygodniu ciąży. Charakterystyczne cechy obejmują liczne nieprawidłowości, które dotyczą narządów pochodzących z 3 i 4 łuku skrzelowego. Wielu pacjentów ma częściową monosomię w obrębie 22 chromosomu. Choroba występuje sporadycznie, ale zdarza się występowanie rodzinne. Około 20% dzieci z cechami tego zespołu ma obniżoną liczbę i funkcję limfocytów T.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Thym-Uvocal Plus jest zalecany do stosowania w specyficznej stymulacji układu odpornościowego, np. w pierwotnym niedoborze odporności, chorobie reumatycznej, jako wspomagający w leczeniu nowotworów i stanów przedrakowych, leczeniu zmian wywołanych przez promieniowanie i skutków ubocznych powodowanych przez leki immunosupresyjne, oznaczeń geriatrycznych.

**Alternatywne technologie medyczne**

Eksperti kliniczni wskazali, iż nie ma terapii lekowej alternatywnej dla stosowania Thym-Uvocal Plus (Thymus peptide), kapsułki á 240 mg we wskazaniu Zespół Di George'a. Jedyną metodą leczenia z wyboru jest przeszczepienie komórek grasiczych lub macierzystych komórek krwiotwórczych.



### **Skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających skuteczność Thym Uvocal Plus we wskazaniu: Zespół Di George'a.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w bazach EMA, FDA i URPL. Produkt Thym-Uvocal Plus nie posiada Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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

Brak danych.

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

W 2012 r. wydano 3 zgody na import docelowy Thym-Uvocal Plus, łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 3, gdzie kwota za opakowanie 142 PLN. W 2013 r. (dane za I kwartał) wydano 4 zgody na import docelowy Thym-Uvocal Plus, łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 4, gdzie kwota za opakowanie wyniosła 155 PLN.

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

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani rekomendacji refundacyjnych.

### **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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-DS-431-9/2013, Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Thym-Uvocal Plus (Thymus peptide), kapsułki á 240 mg we wskazaniu Zespół Di George'aluty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 76/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie interferonu-alfa-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C96.2, C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81).*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2).*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego interferon  $\alpha$ -2a, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Spośród 11 odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w chorobie Hodgkina, żadna nie odnosiła się do stosowania interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu. Brak jest też prac klinicznych które zadowalająco dokumentowałyby skuteczność takiego postępowania.*

*W przypadku chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tucznych, dowody naukowe o niskiej jakości przemawiają za skutecznością kliniczną stosowania interferonu  $\alpha$ -2a. Znajduje to odzwierciedlenie w wielu rekomendacjach klinicznych, w tym w zaleceniach Polskiej Unii Onkologii.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie interferonu-alfa-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za



wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2); nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81) oraz podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

### **Problem zdrowotny**

Guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) należą do grupy chorób określanych jako mastocytoza, charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub wielu narządach. Do kodu ICD10 C96.2 zaliczają się następujące dwa wskazania szczegółowe: agresywna mastocytoza układowa oraz guzy z komórek tucznych (mięsak mastocytowy).

Agresywną mastocytozę układową charakteryzuje nacieczenie przez mastocyty wielu narządów, powodujące ich uszkodzenie i zaburzenie funkcji. Odnacza się zagrażającą życiu dysfunkcją narządów na skutek nacieczenia mastocytów.

Mięsak mastocytowy to inwazyjny, jednoogniskowy guz mastocytowy z nisko zróżnicowanymi mastocytami.

Choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (LP HL lymphocyte predominance)

Występuje rzadko – około 5%. Klinicznie zwykle w postaci zlokalizowanej. Przebieg jest powolny, wznowy choroby późne. Uzyskuje się 90% 15-letnich przeżyć. Obecnie uważa się, że jest to jednostka chorobowa bliższa chłoniakom grudkowym niż klasycznej ziarnicy złośliwej. Komórki nowotworowe tego typu chłoniaka różnią się od typowych komórek nowotworowych i wykazują obecność innych antygenów.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (classical Hodgkin lymphoma):

- Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego (NS, nodular sclerosis) – najczęstsza postać ziarnicy. Występuje u 75% chorych, głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Zwykle choroba zlokalizowana jest powyżej przepony. Wyróżnia się dwa podtypy (NS-I i NS-II), z czego drugi typ wykazuje gorsze rokowania.
- Chłoniak Hodgkina, typ mieszanokomórkowy (MC, mixed cellularity) – drugi co do częstości występowania. Często zajmuje węzły chłonne jamy brzusznej i śledzionę, w większości przypadków w stopniu zaawansowanym z obecnością objawów ogólnych.
- Chłoniak Hodgkina, z dużą ilością limfocytów (lymphocyte rich) – rzadko występująca postać, głównie u młodych mężczyzn, zlokalizowany w węzłach chłonnych szyi, nie dający objawów ogólnych. Może ulegać progresji do postaci MC i LD.
- Chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów (LD, lymphocyte depletion) – obecnie bardzo rzadko rozpoznawana postać ziarnicy, występująca przede wszystkim u starszych mężczyzn, w postaci klinicznie zaawansowanej, z objawami ogólnymi, agresywnym przebiegiem i złą prognozą.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Interferony wykazują silne właściwości antyproliferacyjne wobec niektórych komórek, wpływają na ich różnicowanie oraz działają stymulująco na układ immunologiczny. Hamują tworzenie naczyń krwionośnych (angiogenezę). Rekombinowany interferon  $\alpha$  różni się od naturalnego brakiem bocznych łańcuchów cukrowych (glikolizacji), co jednak nie wpływa na jego aktywność biologiczną.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne:

- choroba Hodgkina (ICD10: C81): bleomycini sulphas; carboplatinum; chlorambucilum; cisplatinum; cyclophosphamidum; cytarabinum; cytarabinum depocyte; dacarbazinum; doxorubicinum; epirubicini hydrochloridum; etoposidum; fludarabini phosphas; hydroxycarbamidum; ifosfamidum; melphalanum; mercaptopurinum; methotrexatum; thiotepa; vinblastini sulfas; vincristini sulfas; vinorelbinum
- guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2): bleomycini sulphas; carboplatinum; cisplatinum; cladribinum; cyclophosphamidum; cytarabinum; dacarbazinum; doxorubicinum; epirubicini hydrochloridum; etoposidum; idarubicini hydrochloridum; ifosfamidum; mercaptopurinum; methotrexatum; tioguaninum; vinblastini sulfas; vincristini sulfas; vinorelbinum

Jako komparatory dla interferonu  $\alpha$ -2a w odnalezionej publikacji w wskazaniu agresywna postać mastocytozy układowej stosowano: hydroksymocznik, imatynib, 2-chlorodeoksyadenozynę.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność interferonu  $\alpha$ -2a w populacji chorych z guzami z komórek tucznych.

Odnaleziono wyłącznie dane dotyczące stosowania interferonu  $\alpha$ -2a w populacji chorych z agresywną postacią mastocytozy układowej.

Interferon  $\alpha$ -2a

Odnaleziono wyłącznie jedną publikację (Lim 2009), stanowiącą analizę retrospektywną, w której oceniano skuteczność interferonu  $\alpha$  (nie sprecyzowano, czy stosowano interferon  $\alpha$ -2a czy 2b) w populacji pacjentów z mastocytozą układową, w tym z agresywną postacią choroby. Do grupy otrzymującej interferon  $\alpha$  z/bez prednizonu włączono 14 pacjentów (w ostatecznej analizie zestawiono dane dla 10 pacjentów, obserwacja > 1 mies.) z agresywną postacią mastocytozy układowej (poza interferonem oceniano również skuteczność hydroksymocznika, n=1, imatynibu, n=4, 2-chlorodeoksyadenozyny, n=2). Dawka interferonu wahała się od 0,5 miliona jednostek / dzień do 10 milionów jednostek / 3 x dziennie.

W publikacji przedstawiono dane w podziale na subpopulacje dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie interferonem w grupie pacjentów z agresywną postacią mastocytozy układowej wyniósł 60% i był najwyższy ze wszystkich ocenianych w analizie interwencji (hydroksymocznik (0/1; 0%), imatynib (2/4; 50%), 2-chlorodeoksyadenozyna (1/2; 50%)).

Nie odnaleziono jakichkolwiek danych dotyczących oceny skuteczności interferonu  $\alpha$ -2a w chorobie Hodgkina.

W publikacji Lim 2009 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: zmęczenie, depresję oraz trombocytopenię.

W badaniu Verstovsek 2008 raportowano następujące zdarzenia niepożądane o 3 stopniu ciężkości (% populacji, dane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania niezależnie od wskazania, n = 67): wodobrzusze (1,5); migotanie przedsionków (1,5); duszności (4,5); zmęczenie (4,5); bóle głowy (7,5); krwotoki (1,5); hiperurykemia (1,5); nudności/wymioty (4,5); ból (4,5), palpacje (1,5); zaburzenia poziomu płytek krwi (9,0); wysięk z opłucnej (10,4).

W publikacji Purtil 2008 u pacjenta z agresywną postacią mastocytozy układowej zaobserwowano następujące późne (co najmniej 2 tygodnie po pierwszej dawce leku) zdarzenia niepożądane: gorączka neutropeniczna (3 stopień ciężkości), ból kości (2 stopień ciężkości), biegunka (2 stopień ciężkości).

W początkowym okresie stosowania interferonu  $\alpha$  często obserwuje się zespół objawów grypopodobnych, które zależą od dawki leku i zmniejszają się w trakcie terapii (tachyfilaksja). Obserwuje się również granulocytopenię, trombocytopenię i niedokrwistość ustępujące po zakończeniu leczenia. Stosowanie w większych dawkach powoduje zaburzenia ze strony przewodu



pokarmowego, układu nerwowego, układu krążenia, w trakcie leczenia mogą pojawić się wykwity skórne, świąd, wypadanie włosów oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia; często obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wzrost stężenia bilirubiny, niewielki białkomocz, obniżenie stężenia lipoprotein, rzadziej stwierdza się zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi.

### **Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

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

Oszacowania kosztów refundacji interferonu  $\alpha$ -1b w przedmiotowych wskazaniach dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z ChPL leków, ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu  $\alpha$ -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z guzami złośliwymi z komórek tucznych wyniósł ok. 8 mln PLN (3 mln PLN – 312 mln PLN).

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu  $\alpha$ -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z chorobą Hodgkina wyniósł ok. 0,9 mln PLN (0,3 mln PLN – 37 mln PLN).

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

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w chorobie Hodgkina, żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono 3 rekomendacje postępowania klinicznego (w tym jedna polska – PUO 2013) w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Interferon  $\alpha$  (bez rozróżnienia na interferon  $\alpha$ -2a i 2b) wymieniany jest w dwóch z nich jako opcja leczenia. Rekomendacja Andersen 2012 oparta o przegląd systematyczny podkreśla, że obecnie nie jest rekomendowane żadne konkretne leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej, a leczenie interferonem stanowi jedną z najlepiej zbadanych opcji. Polskie rekomendacje leczenia agresywnej mastocytozy układowej zalecają stosowanie interferonu  $\alpha$ -2b.

Jedna z odnalezionych rekomendacji (PUO 2011) odnosiła się do stosowania dazatynibu w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Dazatynib wykazał pewną skuteczność u chorych z obecną mutacją KITD816V jednak liczba danych jest zbyt skromna do wydania rekomendacji na temat stosowania dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Polskie rekomendacje dotyczące leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej są zgodne z zapisami podręcznika Interna Szczeklika (Szczekliki 2013).

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji leczenia guzów z komórek tucznych.

### **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 Interferon  $\alpha$ -2a, dazatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81, AOTM-RK-431-2/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 77/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C96.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie ze świadczeń gwarantowanych świadczenie obejmujące podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2).*

**Uzasadnienie**

*Przesłanki teoretyczne wydawały się pierwotnie uzasadniać stosowanie dazatynibu u chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tucznych, zwłaszcza w przypadkach z obecną mutacją KITD816V. Wyniki badania klinicznego II fazy (Verstovsek 2008) nie potwierdziły jednak skuteczności takiego postępowania. Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii 2011 na obecnym etapie badań nie można określić grupy chorych na mastocytozę układową, którzy odnosiliby korzyść ze stosowania dazatynibu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

**Problem zdrowotny**

Guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) należą do grupy chorób określanych jako mastocytoza, charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub wielu narządach. Do kodu ICD10 C96.2 zaliczają się następujące dwa wskazania szczegółowe: agresywna mastocytoza układowa oraz guzy z komórek tucznych (mięsak mastocytowy).

Agresywną mastocytozę układową charakteryzuje nacieczenie przez mastocyty wielu narządów, powodujące ich uszkodzenie i zaburzenie funkcji. Odnacza się zagrażającą życiu dysfunkcją narządów na skutek nacieczenia mastocytów.



Mięsak mastocytowy to inwazyjny, jednoogniskowy guz mastocytowy z nisko zróżnicowanymi mastocytami.

Choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Interferony wykazują silne właściwości antyproliferacyjne wobec niektórych komórek, wpływają na ich różnicowanie oraz działają stymulująco na układ immunologiczny. Hamują tworzenie naczyń krwionośnych (angiogenezę). Rekombinowany interferon  $\alpha$  różni się od naturalnego brakiem bocznych łańcuchów cukrowych (glikolizacji), co jednak nie wpływa na jego aktywność biologiczną.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne:

- guzy złośliwe z komórek tłuszczowych (ICD10: C96.2): bleomycini sulphas; carboplatinum; cisplatinum; cladribinum; cyclophosphamidum; cytarabinum; dacarbazinum; doxorubicinum; epirubicini hydrochloridum; etoposidum; idarubicini hydrochloridum; ifosfamidum; mercaptopurinum; methotrexatum; tioguaninum; vinblastini sulfas; vincristini sulfas; vinorelbinum

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność dazatynibu w populacji chorych z guzami z komórek tłuszczowych.

Odnaleziono wyłącznie dane dotyczące stosowania dazatynibu w populacji chorych z agresywną postacią mastocytozy układowej.

Łącznie odnaleziono dwie publikacje dotyczące oceny skuteczności dazatynibu u pacjentów z mastocytozą układową, w tym w agresywnej postaci mastocytozy układowej.

Odnaleziono badanie II fazy do którego włączono 33 pacjentów z mastocytozą układową w tym 9 pacjentów z agresywną postacią choroby. Dazatynib podawano w dawce 140 mg / dzień, w jednej lub dwóch dzielonych dawkach w 28 dniowych cyklach leczenia. Jedynie dla punktu końcowego poprawa dotycząca objawów choroby przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z agresywną postacią choroby. Poprawę dotyczącą objawów choroby w ocenie lekarza zaobserwowano u 3 pacjentów z agresywną postacią choroby (33,3%) (Verstovsek 2008).

Odnaleziono również publikację Purtil 2008 stanowiącą opis 4 pacjentów z mastocytozą układową, u jednego z których stwierdzono postać agresywną choroby. Pacjent leczony był dazatynibem w dawce 70-110 mg / 2 x dzień przez okres 2 miesięcy. Nie uzyskano istotnej poprawy stanu pacjenta, jedynie redukcję rozmiaru śledziony.

Spośród poważnych działań niepożądanych u chorych w zaawansowanych stadiach choroby obserwowano zahamowanie czynności szpiku przejawiające się małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (III i IV stopnia). Mielosupresja ta miała charakter odwracalny. Supresja czynności szpiku wiązała się z: krwawieniami, najczęściej z przewodu pokarmowego. Dazatynib powodował retencję płynów. Dazatynib może wydłużać czas polaryzacji komór serca, co manifestuje się wydłużeniem odcinka QT. Poza tym obserwowano m.in. zakażenia, sepsę, gorączkę o charakterze neutropenicznym, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wysypki, bóle głowy, zaburzenia rytmu serca.

### **Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

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

Oszacowania kosztów refundacji dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z ChPL leków, ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego

Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania dazatynibu z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z guzami złośliwymi z komórek tucznych wyniósł ok. 14 mln PLN (13 mln PLN – 24 mln PLN).

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

Odnaleziono 3 rekomendacje postępowania klinicznego (w tym jedna polska – PUO 2013) w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Interferon  $\alpha$  (bez rozróżnienia na interferon  $\alpha$ -2a i 2b) wymieniany jest w dwóch z nich jako opcja leczenia. Rekomendacja Andersen 2012 oparta o przegląd systematyczny podkreśla, że obecnie nie jest rekomendowane żadne konkretne leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej, a leczenie interferonem stanowi jedną z najlepiej zbadanych opcji. Polskie rekomendacje leczenia agresywnej mastocytozy układowej zalecają stosowanie interferonu  $\alpha$ -2b.

Jedna z odnalezionych rekomendacji (PUO 2011) odnosiła się do stosowania dazatynibu w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Dazatynib wykazał pewną skuteczność u chorych z obecną mutacją KITD816V jednak liczba danych jest zbyt skromna do wydania rekomendacji na temat stosowania dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Polskie rekomendacje dotyczące leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej są zgodne z zapisami podręcznika Interna Szczeklika (Szczekliki 2013).

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji leczenia guzów z komórek tucznych.

### **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 Interferon  $\alpha$ -2a, dazatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81, AOTM-RK-431-2/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 78/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Z uwagi na heterogeniczność możliwych wskazań, które mogą być klasyfikowane w ramach przedmiotowego kodu, można wyróżnić liczne podejścia terapeutyczne oparte na schematach chemioterapii, immunochemioterapii, radioterapii, które stosowane są w różnych sekwencjach czasowych w zależności od linii leczenia, celu leczenia, umiejscowienia narządowego nowotworu, stanu pacjenta, czynników rokowniczych. Ekspert wskazał, iż przedmiotowym kodem oznacza się „nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych” (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm).*

*Jako potencjalnie alternatywne technologie medyczne stosowane w leczeniu można uznać programy leczenia białaczek szpikowych, białaczek limfoblastycznych i chłoniaków.*

*W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniu: nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych.*

*Nie odnaleziono badań raportujących wyniki odnoszące się do oceny bezpieczeństwa peginterferonu we wnioskowanym wskazaniu.*

*Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej, 5 dotyczących leczenia białaczki limfatycznej oraz 7 leczenia chłoniaków. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odniosła się do stosowania peginterferonu alfa 2a w leczeniu nowotworu z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych.*

*Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań w ramach analizy ekonomicznej.*



*Ponadto nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania peginterferonu alfa 2a w przedmiotowym wskazaniu oraz nie odnaleziono informacji na temat finansowania peginterferonu alfa 2a we wnioskowanym wskazaniu.*

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7: inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

### **Problem zdrowotny**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny podania peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7 - inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Kod ICD-10 C96 opisuje następującą grupę rozpoznań:

C96 Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.0 Choroba Letterera-Siwego

C96.1 Histiocytoza złośliwa

C96.2 Guzy złośliwe z komórek tłuszczowych

C96.3 Prawdziwy chłoniak histiocytarny

C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.9 Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nie określone

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednoznacznie określonych wskazań opisanych kodem C96.7. W związku z tym wystąpiono z prośbą o wyjaśnienie kwestii wskazań do ekspertów z dziedziny onkologii i hematologii.

Eksperci wskazali na problem z jednoznacznym przyporządkowaniem wskazania ze względu na ciągłe zmiany i rozwój klasyfikacji ICD. W jednej z opinii stwierdza się iż, ze względu na brak bezpośredniego określenia rozpoznania, w ramach przedmiotowego kodu mogą być rejestrowane przypadki bardzo różnych chorób: histiocytozy, mięsaka z komórek tłuszczowych, białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych, zespołu hipereozynofilowego, choroby Letterera-Siwego, nawet rak BNO. Ponadto, jeden z ekspertów wskazał, że przedmiotowym kodem oznacza "nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych" (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN).

BPDCN charakteryzują się koekspresją antygenów CD4 i CD56 przy braku ekspresji innych mieloidalnych lub limfoidalnych markerów liniowych, pierwotnym zajęciem skóry i wtórnym szpiku kostnego oraz agresywnym przebiegiem klinicznym. Rokowanie jest złe, szczególnie w przypadku leczenia konwencjonalną chemioterapią. Zgodnie z opublikowanymi danymi jedyną opcją terapeutyczną, która wydaje się poprawiać rokowanie w BPDCN jest intensywna chemioterapia skojarzona z allogenicznym przeszczepieniem macierzystych komórek hematopoetycznych.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Pegylowana postać interferonu alfa-2a powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka.

Peginterferon alfa-2a zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B,

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jako potencjalnie alternatywne technologie medyczne stosowane w leczeniu można uznać programy leczenia białaczkach szpikowych, białaczek limfoblastycznych i chłoniaków.

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje leczenia ostrej białaczki szpikowej jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Dodatkowo do schematu może być dodana kładrybina. W terapii reindukcyjnej rekomenduje się stosowanie mitoksantronu w połączeniu z etopozydem, fludarabiny w połączeniu z idarubicyną lub wysokie dawki cytarabiny.

Leczenie dorosłych pacjentów z białaczką limfo blastyczną (ALL) jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. Polish Adult Leukemia Group) stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6. Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10<sup>-3</sup>. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10<sup>-3</sup> w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10<sup>-4</sup> w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, total body irradiation) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

Według wytycznych praktyki klinicznej do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą: CHOP, CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon), HYPER CV/AD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA (cykl 2. i 4.): metotreksat, cytarabina)

Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), DEXA-BEAM (deksametazon, BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan).

Z uwagi na heterogeniczność możliwych wskazań, które mogą być klasyfikowane w ramach przedmiotowego kodu, można wyróżnić liczne podejścia terapeutyczne oparte na schematach chemioterapii, immunochemioterapii, radioterapii, które stosowane są w różnych sekwencjach czasowych w zależności od linii leczenia (leczenie pierwotne, wznowa), celu leczenia (indukcja remisji, konsolidacji, przygotowanie do przeszczepu), umiejscowienia narządowego nowotworu, stanu pacjenta, czynników rokowniczych.

W związku z powyższym nie można jednoznacznie wyróżnić alternatywnego odpowiednika dla terapii peginterferonem alfa 2a, ponieważ stanowi on jedną z opcji terapeutycznych funkcjonujących równolegle w klinice leczenia nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania peginterferonu alfa 2a w analizowanym wskazaniu.



Odnaleziono badania dotyczące zastosowania peginterferonu alfa 2a w leczeniu czerniaka – ICD-10 C.43. (Eggermont 11.2012, Eggermont 01.2012, Eggermont 2008, Hauschild 2009, Loquai 2008, Recchia 2008), zespołów mieloproliferacyjnych w tym czerwienicy prawdziwej ICD-10 D.45., nadpłytkowość samoistna – ICD-10 D75.2, mielofibroza – ICD-10 D47.4 (Gowin 2012), przewlekłej białaczki szpikowej – ICD- C.92.1. (Nicolini 2011, Lipton 2007, Preudhomme 2010, Simonsson 2011) oraz ostrej białaczki szpikowej ICD- 10 C 92.0 (Dagorne 2013, Berneman 2009).

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego Pegasys (peginterferon alfa 2a) wynika, że do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku można zaliczyć: anoreksję, depresję, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunkę, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączkę, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość.

### **Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

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

Peginterferon alfa 2a jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej oraz w ramach programu lekowego B2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2).

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od NFZ, we wskazaniu C96.7 peginterferon alfa 2a był finansowany ze środków publicznych jedynie w roku 2013, wartość refundacji wyniosła ok. 116 640,00 zł.

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

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej, 5 dotyczących leczenia białaczki limfatycznej oraz 7 leczenia chłoniaków. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania peginterferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania peginterferonu alfa 2a w przedmiotowym wskazaniu.

### **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 Peginterferon alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7, Nr: AOTM-RK-431-5/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 36/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

o projekcie programu „Program wczesnej identyfikacji zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” województwa łódzkiego

*Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu wczesnej identyfikacji zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV realizowany przez: Województwo Łódzkie.*

**Uzasadnienie**

*Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego. Autorzy źle sformułowali cel główny programu. O ile zwiększenie poziomu wiedzy kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy należy uznać za cel ważny, to jednoczesna diagnostyka infekcji wirusem HPV wymaga dalszych badań naukowych. W projekcie programu nie podano celów szczegółowych oraz nie podano liczby kobiet kwalifikujących się do objęcia programem. Nie podano szczegółowego kosztorysu. Podana została wyłącznie kwota całkowita. Nie sprecyzowano, jakie środki finansowe są przeznaczone na kampanię informacyjną, a projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej w lokalnych mediach i innych kanałach komunikacyjnych. W projekcie programu nie odniesiono się do skuteczności planowanych działań, nie podano wskaźników służących ocenie efektywności programu. Nie opisano sposobu monitorowania. Program częściowo dubluje świadczenia finansowane przez NFZ.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Województwa Łódzkiego z zakresu profilaktyki raka szyjki macicy. Celem głównym programu jest diagnostyka infekcji wirusem HPV, na podstawie identyfikacji DNA wysokoonkogennych typów wirusa HPV oraz diagnostyka cytologiczna u kobiet z terenu województwa łódzkiego oraz zwiększenie poziomu wiedzy kobiet z województwa łódzkiego na temat profilaktyki raka szyjki macicy. Program jest skierowany do mieszkank województwa łódzkiego w wieku 30–65 lat. Program miał być realizowany przez 6 miesięcy w 2013 roku. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 100 000 zł.

**Problem zdrowotny**

Oceniany program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego - profilaktyki raka szyjki macicy. W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Obok zakażenia HPV, do czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą m.in. wczesne rozpoczęcie życia płciowego (przed 18 rokiem życia), duża liczba partnerów seksualnych, partnerzy „wysokiego ryzyka”, zakażenie HIV lub inne upośledzające system immunologiczny, palenie tytoniu, niski status ekonomiczny oraz liczne ciążę i porody. W ciągu całego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych HPV.



Połowę osób zakażonych stanowią kobiety i mężczyźni w wieku 15–25 lat. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typem 16 i 18. Najczęściej zakażenie HPV przebiega bezobjawowo i ulega samowyleczeniu. U kobiet do 25 roku życia większość infekcji ulega regresji w ciągu 12 – 18 miesięcy. Utrzymywanie się zakażenia powyżej 24 miesięcy jest związane z zakażeniem wirusami wysokoonkogennymi. Liczba nowych zakażeń maleje wraz z wiekiem, ale ryzyko przejścia zakażenia w formę przetrwałą wzrasta wraz z wiekiem osoby zakażonej. Obecny stan wiedzy nie pozwala na zidentyfikowanie wszystkich czynników, które wpływają na przetrwanie infekcji oraz jej progresji do raka szyjki macicy.

Udowodniono, że praktycznie wszystkie przypadki raka szyjki macicy są skutkiem przewlekłego zakażenia wysoce onkogennymi typami HPV (high risk HPV - hrHPV). Dlatego w badaniach przesiewowych i w postępowaniu ze zmianami w obrębie szyjki macicy wykorzystuje się testy na obecność tych wirusów.

### **Alternatywne świadczenia**

W Polsce realizowany jest Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, oparty o skrining cytologiczny. Populacyjny Program realizowany jest w oparciu o Ustawę z dnia 1 lipca 2005 roku o ustanowieniu programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” (Dz. U.05.143.1200) oraz o Uchwałę Nr 24/2011 Rady Ministrów z dnia 1 marca 2011 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” w roku 2011 oraz kierunków realizacji zadań tego programu na lata 2012 i 2013.

Programem profilaktyki objęte zostały Polki między 25 a 59 rokiem życia, które w ciągu 3 ostatnich lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia w NFZ. Bezpłatne badania cytologiczne świadczą zakłady opieki zdrowotnej w całej Polsce, które podpisały z NFZ umowę na realizację Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. Począwszy od marca 2007 roku NFZ rozpoczął wysyłkę imiennych zaproszeń na badania cytologiczne. Kobiety znajdujące się w grupie objętej programem profilaktyki mogą też zgłosić się na badanie same, bez skierowania.

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

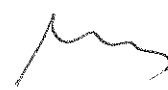
Przeciwdziałanie chorobom nowotworowym, w tym nowotworom szyjki macicy, mieści się w obszarze działań celu 8 przyjętego w 1998r. przez WHO strategii „Zdrowie dla Wszystkich w XXI Wieku”, dotyczącego redukcji chorób niezakaźnych, zgodnie z którym do roku 2020 powinna zostać maksymalnie ograniczona chorobowość, niepełnosprawność i przedwczesna umieralność z powodu ważniejszych chorób przewlekłych.

Edukacja zdrowotna jest niezbędnym elementem działań profilaktycznych. Obniżenie wieku inicjacji seksualnej i liberalizacja kontaktów erotycznych stwarzają potrzebę intensyfikowania edukacji na temat higieny życia płciowego wśród młodzieży, szczególnie że jest to obszar pomijany najczęściej w edukacji rodzicielskiej. Z punktu widzenia profilaktyki raka szyjki macicy niezbędne są oddziaływania mające na celu wzrost świadomości dotyczącej czynników ryzyka i odpowiedzialności młodych ludzi za swoje zdrowie i życie.

Test HR HPV (ang. high risk HPV) służy do wykrywania obecności DNA lub mRNA wysokoonkogennych wirusów brodawczaka ludzkiego. Testy HPV charakteryzuje wysoka czułość, ale niewystarczająca swoistość. Połączenie tego badania z cytologią jest w pełni uzasadnione w skriningu. Nie zaleca się stosowania wyłącznie oceny HPV jako metody skringowej.

Wnioski z rekomendacji i wytycznych:

- Niedoskonałością molekularnych testów DNA HPV jest ich niska swoistość w grupie kobiet poniżej 30 roku życia. W większości przypadków mamy tutaj do czynienia zakażeniem przejściowym, które samoistnie zanika nie prowadząc do rozwoju patologii szyjki macicy. Dlatego w tej grupie wiekowej nie rekomenduje się testu DNA HPV jako testu skringowego.
- Zaleca się, aby test DNA HR HPV przeznaczony do badań skringowych kobiet  $\geq 30$  r. ż. był walidowany klinicznie i posiadał potwierdzoną czułość i swoistość kliniczna w wykrywaniu



zmian  $\geq$ CIN 2 ze skutecznością  $\geq$ 90 proc. Czulość kliniczna potwierdza, że test wykrywa analizowane typy HPV na klinicznie istotnych poziomach zakaźności.

- Zaleca się stosowanie testów HPV posiadających certyfikat EU uprawniający do stosowania klinicznego. Certyfikowane testy DNA HPV wykrywają obecność DNA znanych wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka. Certyfikowany test mRNA wykrywa proces transkrypcji pięciu wysokoonkogennych wirusów (typy: 16, 18, 31, 33 i 45).
- Laboratorium musi spełniać standardy jakości podane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych. W szczególności opracowuje, wdraża i stosuje procedury przyjmowania, rejestrowania i laboratoryjnego oznakowywania materiału do badań oraz udostępnia je zleceniodawcom, którzy potwierdzają zapoznanie się z tymi procedurami. Laboratorium musi prowadzić wewnętrzną kontrolę jakości badań i uczestniczyć w zewnętrznej kontroli jakości zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia. Dla zapewnienia wymaganej jakości wykonywanych badań jest zobowiązane do wykonania minimum 100 badań DNA HPV rocznie.
- Aktualnie na świecie nie zaleca się stosowania diagnostyki DNA HPV HR jako samodzielnego narzędzia diagnostycznego skriningu. Ze względu na wysoką czulość identyfikacji zmian CIN 2+, czyli rzeczywistych stanów przedrakowych, szacowaną na ponad 90% walidowane klinicznie testy molekularne identyfikujące DNA HPV HR są rekomendowane jako element pierwotnego skriningu w powiązaniu z cytodiagnostyką. Skrining cytologiczny powinien być rozpoczynany między 21 (np. USA), a 25 rokiem życia (np. Polska) i obejmować populację do 65 roku życia.
- Aktualnie, podobnie jak dla całej populacji również dla kobiet między 21 a 29 rokiem życia nie zaleca się stosowania testów DNA HR HPV jako samodzielnego narzędzia badań przesiewowych. Analogiczna opinia dotyczy oparcia skriningu o test połączony, czyli cytodiagnostyka wraz z testem DNA HPV HR.
- Aktualnie podobnie jak dla całej populacji również dla kobiet między 30 a 65 rokiem życia nie zaleca się stosowania testów DNA HR HPV jako samodzielnego narzędzia badań przesiewowych. Natomiast dla tej populacji rekomenduje się i zaleca oparcie skriningu o test połączony, czyli wymaz cytologiczny wraz z testem na DNA HR HPV, wykonywane co 5 lat. Poprawną formą jest również postępowanie dotychczasowe, czyli wymaz cytologiczny co 3 lata i aplikacja testów DNA HPV HR w sytuacji kobiet z rozpoznaniem ASC-US.
- USPSTF zaleca wykonywanie badań przesiewowych za pomocą testu podwójnego (badania cytologiczne w połączeniu z testem HPV) co 5 lat lub badania cytologicznego co 3 lata, w grupie kobiet w wieku 30-65 lat.
- ACS, ASCCP, ASCP zalecają wykonywanie testu podwójnego (cytologia + test HPV) co 5 lat (preferowane) lub samego badania cytologicznego co 3 lata w populacji kobiet 30-66 letnich.

Podsumowanie wniosków z dowodów naukowych:

- Test na obecność HPV może być stosowany jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy u kobiet po 30. roku życia z uzupełniającym badaniem cytologicznym wykonywanym tylko u kobiet HPV-dodatnich.
- U kobiet z prawidłowym lub granicznym wynikiem rozmazu cytologicznego, u których stwierdzono HPV (dotyczy ok. 6% badanych kobiet) bezpiecznym postępowaniem jest wykonanie kontrolnego badania cytologicznego i testu na obecność HPV po 12 miesiącach. Postępowanie takie może zwiększyć wykrywalność zmian typu CIN 2+ bez konieczności kierowania pacjentek na badanie kolposkopowe.
- Testy molekularne HPV wydają się być dobrą alternatywą dla badania cytologicznego, która może przyczynić się do zwiększenia liczby wykrywanych zmian dużego stopnia w populacyjnych programach przesiewowych.



- Wyniki dużego badania z randomizacją POBASCAM potwierdzają zasadność przeprowadzania badań przesiewowych w oparciu o test podwójny (HPV DNA i badanie cytologiczne) w populacji kobiet powyżej 29 roku życia.

### **Wnioski z oceny programu województwa łódzkiego**

Przedmiotowy projekt programu zdrowotnego dotyczy profilaktyki raka szyjki macicy. Celem głównym programu jest diagnostyka infekcji wirusem HPV, na podstawie identyfikacji DNA wysokoonkogennych typów wirusa HPV oraz diagnostyka cytologiczna u kobiet z terenu województwa łódzkiego oraz zwiększenie poziomu wiedzy kobiet z województwa łódzkiego na temat profilaktyki raka szyjki macicy.

Autorzy źle sformułowali cel główny programu. O ile zwiększenie poziomu wiedzy kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy należy uznać za cel główny, to diagnostyka infekcji wirusem HPV jest raczej planowanym w ramach programu działaniem. Jako cel główny programu autorzy powinni wskazać np. wzrost liczby kobiet poddających się badaniu cytologicznemu (i/lub testowi podwójnemu) na terenie woj. łódzkiego lub zmniejszenie śmiertelności z powodu raka szyjki macicy w woj. łódzkim. W projekcie programu nie podano celów szczegółowych.

Planowaną interwencją jest przeprowadzenie „testu podwójnego”, który obejmuje przeprowadzenie badania cytologicznego wraz z testem na obecność onkogennych genotypów wirusa HPV typu 16 i 18 (tzw. testem DNA HPV HR) w populacji kobiet 30-65 letnich. Zgodnie z informacjami zawartymi w programie, lekarz może odstąpić od wykonania badania cytologicznego w sytuacji, gdy pacjentka posiada jego aktualny wynik.

W projekcie programu nie podano liczby kobiet kwalifikującej się do objęcia programem. Według danych odnalezionych przez analityka w 2011 roku województwo łódzkie zamieszkiwało 652 597 kobiet w wieku 30-64 lata<sup>8</sup>. Projekt przewiduje spontaniczną zgłaszalność beneficjentek, co nie pozwala w żaden sposób oszacować, jaką liczbę kobiet autorzy planują objąć działaniami. Jest to jednak istotne chociażby ze względu na konieczność oszacowania planowanych kosztów realizacji programu.

Odnosząc planowaną interwencję do rekomendacji i wytycznych należy zaznaczyć, że testy DNA HPV stosowane w profilaktyce raka szyjki macicy powinny wykrywać możliwie jak najwięcej z 14 genotypów wysokiego ryzyka (HR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Ze względu na dobór dalszego postępowania diagnostycznego niezbędna jest identyfikacja typów 16 i 18.

Planowana w ramach programu interwencja jest zalecana przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne i Krajową Izbę Diagnostów Laboratoryjnych. Zgodnie z rekomendacjami ww. towarzystw ze względu na obecność DNA HPV HR w blisko 100% raków szyjki macicy, molekularna diagnostyka wirusologiczna niesie nowe możliwości i jest bardzo użytecznym narzędziem diagnostycznym w skriningu nowotworowym.

Zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi w populacji kobiet w wieku 30-65 lat rekomenduje się i zaleca oparcie skriningu o test połączony, czyli wymaz cytologiczny wraz z testem na DNA HPV HR, wykonywane co 5 lat.

Projekt programu zakłada 3 letni odstęp czasowy pomiędzy badaniami w przypadku prawidłowych wyników obu testów. Należałoby, zatem wydłużyć go do 5 lat.

U kobiet DNA HPV HR +/-, PAP -/- (dodatni wynik na obecność DNA wirusa HPV, prawidłowy wynik oceny rozmazu cytologicznego) rekomendowane są dwie możliwości diagnostyczne:

- powtórny test połączony za 12 miesięcy, w sytuacji DNA HPV HR +/- i co najmniej ASC-US należy wykonać kolposkopię, przy DNA HPV HR -/- i PAP -/- powrót do skriningu;
- wykonanie genotypowania typów HPV, w sytuacji 16, 18 HPV +/- należy wykonać kolposkopię, przy braku DNA HPV 16 i 18 powrót do skriningu.

Projekt programu zakłada ponowne badanie testem HPV HR po 6 miesiącach. Należałoby zatem skorygować planowane działania tak, aby były zgodne z powyższymi rekomendacjami.

Autorzy wskazali, że laboratorium diagnostyczne, w którym przeprowadzane będą badania powinno być wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych. Zgodnie z rekomendacjami



laboratorium musi spełniać standardy jakości podane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych, w szczególności:

- opracowuje, wdraża i stosuje procedury przyjmowania, rejestrowania i laboratoryjnego oznakowywania materiału do badań oraz udostępnia je zleceńodawcom, którzy potwierdzają zapoznanie się z tymi procedurami,
- prowadzi wewnętrzną kontrolę jakości badań i uczestniczy w zewnętrznej kontroli jakości zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, dla zapewnienia wymaganej jakości wykonywanych badań laboratorium jest obowiązane do wykonania minimum 100 badań DNA HPV rocznie.

Zgodnie z dowodami z badań naukowych:

- Test na obecność HPV może być stosowany jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy u kobiet powyżej 30. roku życia wraz z uzupełniającym badaniem cytologicznym wykonywanym tylko u kobiet HPV-dodatnich.
- U kobiet z prawidłowym lub granicznym wynikiem rozmazu cytologicznego, u których stwierdzono HPV, bezpiecznym postępowaniem jest wykonanie kontrolnego badania cytologicznego i testu na obecność HPV po 12 miesiącach. Postępowanie takie może zwiększyć wykrywalność zmian typu CIN 2+ bez konieczności kierowania pacjentek na badanie kolposkopowe.
- Wyniki dużego badania z randomizacją POBASCAM potwierdzają zasadność przeprowadzania badań przesiewowych w oparciu o test podwójny (HPV DNA i badanie cytologiczne) w populacji kobiet powyżej 29 roku życia.
- Edukacja dotycząca profilaktyki raka szyjki macicy musi też podkreślać znaczenie cytologicznych badań przesiewowych jako nadal najważniejszej metody wczesnego wykrywania zmian przedrakowych.

W projekcie programu podano poprawne wskaźniki służące ocenie efektywności programu, jednak nie opisano sposobu monitorowania i ewaluacji.

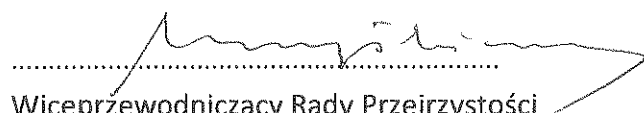
Projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej w lokalnych mediach i innych kanałach komunikacyjnych (przyp. analityka: nie sprecyzowano jakich). Nie podano szczegółowego kosztorysu. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 100 000 zł.

Przykładowe ceny testu HR HPV 16, 18 wahają się od 115,9 zł do 155,1 zł. Koszt badania cytologicznego wynosi około 40,11 zł. Łączny przybliżony koszt testu HPV HR i wymazy cytologicznego wynosi 190 zł.

Przy założeniu objęcia programem 250 kobiet koszt przeprowadzenia badań diagnostycznych wyniósłby około 48 000 zł. Wydaje się zatem, że kwota jaką autorzy planują przeznaczyć na realizację programu jest wystarczająca (należałoby uwzględnić jeszcze koszt przeprowadzenia edukacji, akcji informacyjnej, badań kontrolnych oraz konsultacji ginekologicznych). Zastanawiający jest fakt, czy zakładana liczba uczestników (zaledwie 250 osób) jest wystarczająca - liczba ta stanowi poniżej 1% kobiet uprawnionych do udziału w programie.



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

  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Mysliwiec

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem projektu programu „Program wczesnej identyfikacji zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV”, AOTM-OT-441-348/2012, Warszawa, styczeń 2014 i aneksu: „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.