



BP.401.59.2020.LAn

Protokół nr 1/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 4 stycznia 2021 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (wymagane kworum 7 osób):

1. Maciej Karaszewski
2. Adam Maciejczyk
3. Tomasz Młynarski
4. Rafał Niżankowski
5. Tomasz Pasierski
6. Jakub Pawlikowski
7. Tomasz Romańczyk
8. Janusz Szyndler
9. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Jincarc (tolvaptanum) w ramach programu lekowego „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD-10: J84.1).



6. Przygotowanie opinii w sprawie włączenia koncentratu czynnika X do leczenia chorych z niedoborem czynnika X, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka.
9. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Gminny program polityki zdrowotnej w zakresie przeciwdziałania zakażeniom meningokokowym w Kozach”
 - 2) „Multikomponentowa profilaktyczna opieka zdrowotna nad uczniami klas II szkół podstawowych miasta Katowice”
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie zatwierdziła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił prezentację o leku Jinarc (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. zwrodnienia wielotorbielowatego nerek. Głos zabrali: Tomasz Młynarski, Tomasz Pasierski i Rafał Niżankowski, a propozycję stanowiska przedstawił Tomasz Pasierski.

Głos w dyskusji, w trakcie której doprecyzowano treść uchwały, zabrali: Tomasz Romańczyk, Tomasz Pasierski, Maciej Karaszewski i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Na posiedzenie dołączyła Barbara Jaworska-Łuczak.

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował informacje o leku Nerlynx (RDTL) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka. Głos zabrali Janusz Szyndler i Maciej Karaszewski, a propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji Rady uczestniczyli Janusz Szyndler i Adam Maciejczyk, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił wniosek dot. leku Stivarga (RDTL) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, a propozycję opinii przedstawił Tomasz Romańczyk.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował dane o leku Ofev (RDTL) we wskazaniu dot. przewlekłej śródmiąższowej choroby płuc, a propozycję opinii przedstawił Artur Zaczyński.

W dyskusji Rady udział wzięli: Maciej Karaszewski, Artur Zaczyński i Tomasz Romańczyk.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” (10 osób obecnych; w głosowaniu nie brała udziału Barbara Jaworska-Łuczak, z uwagi na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analitik Agencji przedstawił prezentację dot. włączenia koncentratu czynnika X do leczenia chorych z niedoborem czynnika X. Głos zabrał Maciej Karaszewski, a propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analitik Agencji przedstawił prezentację dot. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I, a propozycję stanowiska przedstawił Maciej Karaszewski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analitik Agencji zaprezentował informacje o środku spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, a propozycję stanowiska przedstawił Jakub Pawlikowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. 1) Analitik Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej gminy Kozy w zakresie przeciwdziałania zakażeniom meningokokowym, a propozycję opinii przedstawili Barbara Jaworska-Łuczak i Rafał Niżankowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

2) Analitik Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej miasta Katowice w zakresie profilaktycznej opieki zdrowotnej nad uczniami, a propozycję opinii przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:33.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 1/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku
w sprawie oceny leku Jinarc (tolvaptanum) w ramach programu
lekowego „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia
wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 90 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002139*
- *Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 60 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002122*
- *Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 15 mg; 45 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002115 w ramach programu lekowego „Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Autosomalna dominująca torbielowatość nerek (ADPKD) jest ogólnoustrojową chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Charakteryzuje się rozwojem i wzrostem torbieli w nerkach, co prowadzi do nadciśnienia tętniczego, zakażeń układu moczowego, a w końcu ich całkowitej niewydolności. Częstość występowania autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek szacuje się w krajach Unii Europejskiej na 4 przypadki na 10 tys. osób co oznacza, iż choroba ta spełnia kryteria choroby rzadkiej. Tolwaptan (TOL), antagonistą ADH jest rekomendowany w leczeniu chorych na ADPKD, , gdyż hamuje tworzenie torbieli przez co hamuje pogorszenie funkcjonowania nerek u chorych na ADPKD.

Zgodnie z CHPL produkt Jinarc jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 3. W momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

Dowody naukowe

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie TEMPO 3:4, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TOL



względem najlepszego leczenia wspomagającego w populacji dorosłych chorych na ADPKD z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. spadek wartości eGFR od zakończenia dostosowywania dawki do zakończenia leczenia w grupie stosującej TOL był mniejszy niż w grupie kontrolnej i wynosił 2,72 ml/min/1,73 m² na rok (w grupie kontrolnej wynosił on 3,70 ml/min/1,73 m² na rok, Obiektywna korzyść wynosiła jedynie 1 ml/min/1,73 m² na rok. Badanie to włączono do przeglądu systemowego Baur 2014. Potwierdzono w nim, że stosowanie TOL opóźnia zwiększanie objętości nerek, opóźnia pogorszenie funkcji nerek oraz zmniejsza ból nerek.

Stosowanie TOL wiąże się z wystąpieniem istotnie częściej zdarzeń niepożądanych (np. nadmiernej nocnej diurezy) i niekiedy bardzo ciężkiego działania niepożądanego nieodwracalnego uszkodzenia wątroby. Z tego powodu stosowanie leku podlega w wielu miejscach intensywnemu nadzorowi n.p. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS).

Problem ekonomiczny

Stosowanie tolwaptanu w miejsce komparatora (BSC) [redacted]

Główne argumenty decyzji

- [redacted]
- Poważne działania niepożądane.
- Brak istotnych efektów klinicznych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.44.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jinarc (tolwaptan) we wskazaniu: »Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)«”, data ukończenia: 23 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swixx Biopharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Swixx Biopharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Swixx Biopharma sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 1/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nerlynx (neratynib), tabletki powlekane, 40 mg, opakowanie á 180 tabletek, we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Informacje dotyczące populacji docelowej: pacjentka z rakiem piersi lewej, T2N1M0, ER 90% dodatni, PgR 5% dodatni, HER2 3+ dodatni, Ki-67 50%, stan ogólny dobry, WHO 0. Pacjentka przeszła operacje: mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową lewostronną oraz profilaktyczną mastektomię piersi prawej. U pacjentki zastosowano chemioterapię przedoperacyjną (4 kursy ADR + CTX, 4 kursy docetaxel) oraz leczenie pooperacyjne: immunoterapię trastuzumabem. Wskazano, iż pacjentka jest w trakcie hormonoterapii (tamoxifen + goserelina).

Wniosek dotyczy leku, którego zastosowanie ma stanowić formę wydłużonej terapii uzupełniającej leczenie radykalne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono jedno badanie pierwotne: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie ExteNET (opisane w publikacjach: Chan 2020, Chan 2016, Martin 2017, Delalogue 2019, Mortimer 2019) porównujące neratynib względem placebo w populacji pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi.

Przeżycie całkowite oceniano w populacji pacjentów hormonozależnych (HR+) włączonych do badania w ciągu 1 roku od wcześniejszego leczenia trastuzumabem (subpopulacja $HR+ \leq 1$), która stanowiła 82% populacji ogólnej. Po okresie obserwacji wynoszącym 8 lat (mediana), w subpopulacji $HR+ \leq 1$ zmarło 7,9% pacjentów w grupie NER i 10,2% pacjentów w grupie PLC.



Szacowane 8-letnie ryzyko wystąpienia OS w grupie NER wyniosło $HR=0,79$ (95%CI: 0,55; 1,13).

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ExteNET jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS), przeprowadzono analizę w różnych podgrupach.

W odniesieniu do iDFS odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść neratynibu względem placebo w populacji ogólnej oraz w podgrupach z dodatnim statusem receptora hormonalnego oraz ze stadium zaawansowania guza T2. Natomiast w podgrupie z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych nie odnotowano różnic IS. Kolejna analiza subpopulacji, pacjentek z dodatnim statusem receptora hormonalnego, wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej o 49% w grupie stosującej neratynib ($HR=0,51$; 95%CI: 0,33; 0,77) w dwuletnim okresie obserwacji, natomiast w 5 letnim okresie zmniejszenie ryzyka o 40% ($HR=0,6$; 95%CI: 0,43; 0,83).

W subpopulacji $HR+\leq 1$ w 2-letnim okresie obserwacji iDFS w grupie NER wyniosło 95,3% (95% CI: 93,1-96,7), a w grupie PLC: 90,8% (95% CI: 88,2-92,9). Bezwzględna korzyść ze stosowania NER wyniosła 4,5% ($HR=0,49$, 95% CI: 0,30-0,78). Natomiast w 5-letnim okresie obserwacji iDFS w grupie NER wyniosło 90,8% (95% CI: 88,1-93,0), a w grupie PLC: 85,7% (95% CI: 82,6-88,3). Bezwzględna korzyść ze stosowania NER wyniosła 5,1% ($HR=0,58$, 95% CI: 0,41-0,82).

Możliwość wyciągnięcia wniosków na podstawie badanie ExteNET ma jednak kilka ograniczeń:

- pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był czas do nawrotu choroby inwazyjnej, z czego sposób jego raportowania nie odnosił się do czasu do wystąpienia danego punktu końcowego, a odsetka wolnego od ocenianego zdarzenia, w związku z czym nie jest możliwe określenie czy stosowanie neratynibu wpływa na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby, a jedynie czy w grupie stosującej ten lek wystąpiło mniej zdarzeń progresji choroby;
- w badaniu ExteNET jedynie w odniesieniu do OS były dostępne wyniki dla 8-letniego okresu obserwacji, wyniki odnoszące się do pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla 5-letniego okresu obserwacji.

W analizie uwzględniono także przegląd systematyczny z metaanalizą – Paracha 2020, dotyczący oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia ukierunkowanych na HER2 po wcześniejszej terapii taksanem / trastuzumabem u pacjentek z wcześniej leczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim.

W wyniku przeprowadzonej meta-analizy sieciowej dla neratynibu nie wykazano żadnych IS różnic dla OS i PFS względem wszystkich analizowanych interwencji. Jednocześnie numeryczny wynik analizy (nieistotne statystycznie) wskazywał, względem neratynibu, na większe ryzyko ($HR < 1$) wystąpienia OS i PFS u pacjentów leczonych wszystkimi innymi metodami terapii (za wyjątkiem PFS w porównaniu z kapecytabiną). Dla oceny ORR wykazano IS przewagę trastuzumabu emtanzyna nad neratynibem [$OR = 3,54$ (95%CI: 1,63; 7,50)]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w przeglądzie Paracha 2020 dla neratynibu uwzględniono wyniki z badania II fazy Martin 2013, z pominięciem wyników badania III fazy ExteNET.

Wg aktualnych wytycznych klinicznymi (m.in. PTOK 2020, ESMO 2019, StGallen 2019), we wczesnym raku piersi HER2+ w ramach 2. i kolejnych linii leczenia może być stosowany: trastuzumab. Polskie wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania trastuzumabu emtanzyny lub skojarzenia: lapatynib z kapecytabiną lub trastuzumabem, trastuzumab z kapecytabiną i tukatynibem lub trastuzumab derukstekan, natomiast według wytycznych europejskich podwójna blokada HER2 z trastuzumabem/lapatynibem nie prowadzi do długoterminowej poprawy wyników, w związku z czym nie powinna być zalecana.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania neratynibu u pacjentów z rakiem piersi HER2+, po wcześniejszej terapii trastuzumabem, aczkolwiek nie zalecają rutynowego stosowania tego leku u pacjentów leczonych wcześniej podwójną blokadą, tj. trastuzumabem z pertuzumabem. Wytyczne europejskie wskazują terapię neratynibem jako opcję wydłużonej terapii anty-HER2. Natomiast w wytycznych StGallen 2019 zaleca się stosowanie trastuzumabu emtanzyny u chorych z inwazyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych uprzednio trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR).

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu ExteNET w populacji pacjentów HER2+ rakiem piersi, wśród stosujących neratynib zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów włączonych do badania, z czego zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia w grupie interwencyjnej wystąpiły łącznie u 50,71% pacjentek, a w grupie placebo u 3,98%.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa w grupie stosującej neratynib względem placebo (7,3% vs 6,0%). Zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia również było więcej w grupie NER (26,4% vs 5,1%), z czego u 16,8% chorych powodem było występowanie biegunki (0,2% w grupie PLC). Różnice te były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Odnotowano

łącznie 4 zgony (0,3%) w grupie NER oraz 3 zgony (0,2%) w grupie PLC, a różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Wśród najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia w grupie neratynibu w porównaniu do placebo zaobserwowano znacznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka (40% vs 2%). Brak informacji odnośnie do istotności statystycznej zaobserwowanych różnic

W subpopulacji $HR+\leq 1$ ($n=1\ 319$: NER: $n=662$, PLC: $n=657$) najczęstszym TEAE w grupie NER były biegunki: w stopniu 1. u 23% pacjentów, w stopniu 2. u 32% i w stopniu 3. u 39%, natomiast w grupie PLC biegunki raportowano odpowiednio u 26%, 7% i 1%. Inne AEs stopnia 3. w subpopulacji $HR+\leq 1$ raportowane w grupie neratynibu występowały u $\leq 4\%$ pacjentów.

Zgodnie z ChPL, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) należą: zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, ból w górnej części brzucha i zapalenie jamy ustnej (w tym zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie błony śluzowej), wysypka (w tym wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem i wysypka grudkowa), skurcze mięśni oraz uczucie zmęczenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nerlynx. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, iż pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Natomiast w opublikowanym dokumencie oceniającym AR EMA 2018 wskazano, iż ogólna relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla produktu leczniczego Nerlynx jest negatywna.

Oszacowane przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) jest raczej niewielkie w wartościach bezwzględnych, ale można je uznać za reprezentujące klinicznie istotną korzyść. Jednak szacunki te wiążą się ze znaczną niepewnością: oparte są na dowodach z jednego badania, w ramach którego nie wykazano przekonujących statystycznie różnic oraz dodatkowo zidentyfikowano w nim ograniczenia metodologiczne. W związku z tym wg EMA skuteczność nie została wykazana.

Neratynib powoduje znaczną toksyczność żołądkowo-jelitową, szczególnie biegunkę, która może być ciężka, prowadzi do częstego przerywania leczenia i może wpływać na jakość życia. Obecnie nie jest jasne, w jakim stopniu te skutki można złagodzić za pomocą profilaktyki przeciwbiegunkowej. W przypadku braku ustalonej skuteczności, toksyczność nie może zostać uznana za dopuszczalną.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii neratynibem wynosi: ██████████ PLN brutto.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (pacjenci z rakiem złośliwym sutka, HER2+, u których uprzednio zastosowano terapię trastuzumabem), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz stosowane dotychczasowe leczenie pacjentki można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Podsumowanie

Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Nerlynx, jest słabość dowodów naukowych świadczących o skuteczności tej terapii u pacjentów znajdujących się w sytuacji klinicznej opisanej we wniosku.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.167.2020 „Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50)”, data ukończenia: 30 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pierre Fabre Médicament).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pierre Fabre Médicament o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pierre Fabre Médicament.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia
esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane, we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wskazanie dotyczy pacjentki z rozpoznaniem raka jelita grubego, wyjściowo w stadium rozsiewu do wątroby (adenocarcinoma G2, pT3N0, obecna mutacja w genie KRAS). Zgodnie ze zleceniem pacjentka obecnie wyczerpała wszystkie możliwe linie leczenia dostępne w Polsce (w sumie 4 linie leczenia w latach 2017-2020). Z uwagi na utrzymujący się bardzo dobry stan kliniczny kwalifikowałaby się do leczenia regorafenibem. Leczenie regorafenibem jest zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków w tym wskazaniu, jest zalecane w wytycznych ESMO na tym etapie choroby oraz jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Pacjentka spełniłaby również kryteria włączenia do badania CORRECT.

Produkt leczniczy Stivarga był oceniany w Agencji innych wskazaniach , przede wszystkim GIST przewodu pokarmowego. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wydali pozytywne opinie dla tych wniosków w sprawie finansowania analizowanej technologii w ramach procedury RDTL.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wytycznych PTOK 2015 i ESMO 2016/ESMO2017 regorafenib zalecany jest do stosowania w trzeciej linii leczenia, natomiast w wytycznych NCCN 2018 regorafenib zalecany jest do stosowania w dodatkowej linii leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego opornym na chemioterapię.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię ekspercką można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.



Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Wyniki bezpośredniej metaanalizy badań oceniających skuteczność kliniczną wskazują na korzyści dla pacjentów przyjmujących regorafenib w porównaniu z placebo dla następujących punktów końcowych:

1. OS – HR: 0,67 (95%, CI: 0,48-0,93) w badaniach Zgang 2019, Sonbol 2019, Jing 2019, Skarderud 2018, Abrahao 2017; HR: 0,68 (95%, CI: 0,53–0,88) w badaniu Chen 2019; OR: 0,78 (95%, CI: 0,65; 0,94) w badaniu Xue 2018;
2. PFS – HR: 0,40 (95%, CI: 0,26–0,63) w badaniach Zgang 2019, Sonbol 2019, Jing 2019, Skarderud 2018, Abrahao 2017; HR: 0,41 (95%, CI :0,30–0,57) w badaniu Chen 2019; OR: 0,52 (95%, CI: 0,34; 0,79) w badaniu Xue 2018.

Z kolei wyniki metaanalizy badań skuteczności praktycznej potwierdzają umiarkowaną skuteczność regorafenibu w późnym stadium mCRC w codziennej praktyce klinicznej poza próbami klinicznym.

W badaniu CORRECT dodanie produktu leczniczego Stivarga do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy wartości p 0,005178 ze stratyfikowanego testu log-rank, przy czym współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) wynosił 0,774 (95% CI 0,636, 0,942), a mediana OS wyniosła 6,4 miesiąca w porównaniu z 5,0 miesiąca. PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,494; $p < 0,000001$). Odsetek odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) wynosił odpowiednio 1% dla pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 0,4% dla pacjentów otrzymujących placebo ($p = 0,188432$, jednostronna). DCR (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa lub stabilizacja choroby) był znacząco większy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga (41,0% w porównaniu z 14,9%, $p < 0,000001$, jednostronna).

Podobne wyniki uzyskano w drugim, międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (CONCUR).

Bezpieczeństwo stosowania

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga opiera się na danych pochodzących od ponad 4 800 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 636 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC), 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) i 374 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Profil bezpieczeństwa regorafenibu w tych badaniach był zgodny z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa z badania fazy III B prowadzonego u 2872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenia.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ból, zespół ręka-stopą, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Efekty uboczne obserwowano najczęściej w trzecim tygodniu terapii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Stivarga przewyższają ryzyko, i zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu w UE. Komitet zauważył, że w przypadku raka okrężnicy i odbytnicy korzyści w postaci wydłużenia okresu przeżycia pacjentów są niewielkie, ale uznał, że przewyższają ryzyko u pacjentów, u których wyczerpano inne opcje leczenia.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii regorafenibem przy zakładanym dawkowaniu według zlecenia wynosi [REDAKTOWANE]

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące uczestników programu lekowego (LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO), u których zastosowano III i kolejne linie leczenia (TRIFLURIDINUM, TIPIRACILUM), zgodnie z którym liczba pacjentów w trzeciej linii leczenia w 2019 roku wyniosła 275 osób oraz załącznika do Uchwały nr 11/2020/IV z dnia 21 października 2020 r. zgodnie z którym liczba pacjentów w III linii leczenia w 2020 r. wyniosła 1 127 osób. Wg ekspertów klinicznych wariant maksymalny obejmuje populację ok. 1000 pacjentów rocznie, pośredni- 350, a minimalny- ok. 138.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u [REDAKTOWANE]

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: WT.422.3.2020 „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1)”, data ukończenia: 31.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bayer Spółka z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Spółka z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Spółka z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek, we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pacjent lat 56. Stan chorego średnio-ciężki. Przewlekłe niewydolny oddechowo: pH 7,43; pO₂ 53 mmHg; pCO₂ 40 mgHg; SAT O₂ 78-80%. Osłuchowo – nad polami płucnymi trzeszcze, czynność serca miarowa 88/min. Bez obrzęków kończyn dolnych. W tomografii komputerowej klatki piersiowej – zmiany rozsiane o typie zmian siateczkowatych typu plastra miodu i mleczej szyby; rozszerzenie oskrzeli z pociąganiem: obraz nie odpowiada IPF. Dodatkowe obciążenia: Choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, stan po radykalnej prostatektomii z limfadenektomią i radioterapii z powodu raka stercza ok. 2017 r. Przebieg leczenia: Rozpoznano idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, diagnostyka w kierunku chorób układu tkanki łącznej – negatywna. W TK płuc zmiany siateczkowate w typie plastra miodu, rozległe obszary zmian o typie mleczej szyby. Włączono steroidy Encorton 20 mg z poprawa kliniczną i radiologiczną. W 09.2026 r. stwierdzono progresję zmian w TK klatki piersiowej, pogorszenie parametrów czynnościowych – zwiększono dawkę steroidów, dołączono azatioprynę 1×150 mg. W maju 2018 r. wykonano mitorakotomię prawostronną – w badaniu histopatologicznym ogniska mięsowacenia płuc z ziarninieniami zapalnymi – obraz nietypowy dla VIP/IPF oraz AZPP. Po okresie stabilizacji systematyczne pogorszenie. Chory niewydolny oddechowo, w okresie



domowego leczenia tlenem. Wyczerpano możliwości leczenia ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki randomizowanego badania III fazy INBUILD, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu (NIN) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji chorych na postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) inne niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF). W analizowanym wskazaniu u pacjenta rozpoznano idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, czyli jedną z możliwych przyczyn rozwoju PF-ILD. Pomimo dostępności wyników badania INBUILD dla poszczególnych podgrup, należy mieć na uwadze, że badanie nie miało na celu ani nie miało mocy statystycznej, aby dostarczyć dowodów na korzyść wynikającą ze stosowania nintedanibu w określonych podgrupach diagnostycznych. Jego wyniki sugerują jednak, że nintedanib zmniejsza postęp choroby, mierzony na podstawie oceny spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) u pacjentów z postępującymi śródmiąższowymi chorobami płuc przebiegającymi z włóknieniem, niezależnie od rozpoznania leżącego u podstawILD. Profil bezpieczeństwa nintedanibu w podgrupach był zgodny z profilem bezpieczeństwa dla ogólnej populacji badania. Biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych były częściej zgłaszane w grupie nintedanibu niż w grupie placebo.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych i w okresie po dopuszczeniu do obrotu najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu obejmowały biegunkę, nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Ofev, w przypadku wskazania: inne przewlekłe, przebiegające z włóknieniemILD o fenotypie postępującym, należą: zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, nudności, bóle brzucha i wymioty, zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt netto 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony na podstawie

Obwieszczenia MZ. Uwzględniając ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii lekami Esbriet oraz Ofev w dawce 150 mg jest na podobnym poziomie. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS). Zidentyfikowano lek o nazwie handlowej Vargatef, którego substancją czynną jest nintedanib (ten sam podmiot odpowiedzialny, jak dla leku Ofev). Lek Vargatef jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca oraz refundowany ze środków publicznych w ramach programu B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Cena leku Vargatef znajdująca się na Obwieszczeniu MZ z dnia 21.12.2020 r. jest zbliżona jak leku Ofev.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (pacjenci z przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc, u których wystąpiła progresja po leczeniu steroidami oraz azatiopryną), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu wymieniają: leki antyfibrynolityczne, przeciwzapalne, immunosupresyjne a także terapię tlenem, rehabilitację oddechową oraz przeszczep płuc. Nie są jednak zgodne co do zasadności stosowania leków przeciwwłóknieniowych, co może wynikać z daty ich publikacji (przed rejestracją leku Ofev w ocenianym wskazaniu). Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, aktualny stan refundacyjny w Polsce, opinię eksperta oraz przebieg leczenia pacjenta można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej, technologię alternatywną stanowi pirifenidon. W ramach analizy skuteczności komparatora – pirifenidonu, uwzględniono wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego II fazy Maher 2019. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pirifenidonu u pacjentów z postępującą chorobą śródmiąższową płuc ze zwłóknieniem, której nie udało się sklasyfikować do innych schorzeń płuc przebiegających ze zwłóknieniem. Zgodnie z publikacją analiza pierwszorzędowego punktu końcowego była niemożliwa z powodu problemów z zarejestrowanymi wartościami spirometrii w warunkach

domowych. Odnotowano statystycznie istotną różnicę dla porównania PIR vs PLC w zakresie: zmiany FVC, zmiany DLco. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie: 6MWD; oceny kaszlu; przeżycia wolnego od progresji, czasu do zgonu oraz czasu do zgonu z powodu chorób układu oddechowego. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 120 (94%) ze 127 pacjentów w grupie pirfenidonu i u 101 (81%) ze 124 pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane jako związane z leczeniem zaobserwowano u 90 (71%) pacjentów w grupie pirfenidonu i u 57 (46%) pacjentów z grupy placebo. Poważne zdarzenie niepożądane odnotowano u 18 (14%) pacjentów w grupę pirfenidonu i u 20 (16%) pacjentów w grupie placebo. U 19 (15%) pacjentów z grupy pirfenidonu i u 5 (4%) pacjentów w grupie placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia. Zgodnie z publikacją, odnotowano dwa zgony (po jednym w każdej grupie), ale oba zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: BP.422.177.2020 „Ofev (nintedanib) we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1).”, data ukończenia: 31.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Boehringer Ingelheim International GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem *Boehringer Ingelheim International GmbH*, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *Boehringer Ingelheim International GmbH*.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 4/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku

w sprawie włączenia koncentratu czynnika X do leczenia chorych z niedoborem czynnika X, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne włączenia koncentratu czynnika X do leczenia chorych z niedoborem czynnika X, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, pod warunkiem, że koszty wdrożenia finansowania koncentratu czynnika X będą zbliżone do kosztów PCC aktualnie ponoszonych do leczenia pacjentów z genetycznym niedoborem czynnika X.

Uzasadnienie

Problem zdrowotny

Genetycznie uwarunkowany niedobór czynnika X, to rzadka, genetycznie uwarunkowana choroba, występująca z częstością około 1 na 500tys osób. Czynniki X jest niezbędny do prawidłowego procesu krzepnięcia krwi. W przypadku znacznego niedoboru czynnika X objawy kliniczne przypominają przypomina ciężką postać hemofilii z występowaniem wylewów dostawowych z wtórną artropatią, krwotoków z nosa, krwiaków pozaozronowych, krwotoków wewnątrzczaszkowych, krwimoczem i krwotoków z dróg rodnych. U pacjentów z aktywnością czynnika X powyżej 10% rzadko dochodzi do samoistnych krwawień, zagrażają im natomiast powikłania krwotoczne po zabiegach operacyjnych i urazach.

Skuteczność kliniczna

Dostępne dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa koncentratu pochodzą z badań jednoramiennych, z udziałem niewielkiej liczby pacjentów. W badaniu Ten 01 (Austin 2016), skuteczność produktu Coagadex oceniano u pacjentów powyżej 12 roku życia. Produkt został uznany za dobry (7,5%) lub doskonały (90,9%) w leczeniu 98% epizodów krwawienia a u 15 osób, które ukończyły badanie skuteczność oceniono jako doskonałą u 12 pacjentów (80%) i dobrą u trzech pacjentów (20%). Spośród 187 epizodów krwawienia 82,9%



zostało wyleczonych za pomocą jednego wlewu, 15% za pomocą dwóch wlewów, 1,6% za pomocą trzech wlewów, a 1 krwawienie (0,5%) za pomocą czterech wlewów. Średnia wielkość dawki na wlew i dawka całkowita produktu Coagadex wyniosły odpowiednio 25,4 j.m./kg (SD, 2.4) i 30,4 j.m./kg (SD, 12.4; mediana, 25.0; IQR 24.4–26.7).

Z kolei w badaniu Ten 02 (Liesner 2018), prowadzonym z udziałem pacjentów poniżej 12 roku życia, w trakcie profilaktyki u 66,7% nie wystąpiły krwawienia. U 33,3% – u jednego w grupie wiekowej od 0 do 5 lat i dwojga w grupie wiekowej od 6 do 11 lat - wystąpiło łącznie 10 krwawień (6 niewielkich krwawień, 3 poważne krwawienia i jedno, dla którego nie odnotowano istotności). W leczeniu 2 z tych poważnych krwawień zarówno badacze, jak i opiekunowie ocenili skuteczność pdFX jako doskonałą.

W badaniu Escobar 2016 oceniano efektywność preparatu u pacjentów z niedoborem czynnika X w wieku powyżej 12 lat. W przypadku wszystkich pacjentów otrzymujących pdFX nie wymagano transfuzji krwi a utrata krwi podczas operacji była „zgodna z oczekiwaniami” lub „mniejsza niż oczekiwano”. Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL, produkt charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są zmiany w miejscu wstrzyknięcia jak również reakcje o charakterze nadwrażliwości. Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych nie zgłoszono reakcji nadwrażliwości, reakcji alergicznych ani anafilaktycznych.

Rekomendacje kliniczne i opinie ekspertów

Wytyczne kliniczne opublikowane po dacie dopuszczenia do obrotu produktu Coagadex (2016) zalecają stosowanie koncentratu czynnika X krzepnięcia krwi (pdFX) w terapii pacjentów z niedoborem czynnika X, w tym także w I linii leczenia (Jain 2018). Wskazuje się także, że pdFX jest preferowany u kobiet w czasie ciąży oraz porodu (Menegatti 2019).

Możliwość realizacji w ramach budżetu Programu

Oszacowania finansowe stosowania wnioskowanego produktu mają charakter przybliżony ze względu na brak przedstawienia danych ekonomicznych przez wnioskodawcę. W wyliczeniach przyjęto ceny produktu dostępne w domenie publicznej. Oszacowane łączne koszty stosowania pdFX na rok w populacji docelowej wynoszą od 4,15 mln PLN do 19,50 mln PLN w zależności od uwzględnionego źródła kosztu jednostkowego pdFX. Oszacowane koszty stosowania PCC w ramach Narodowego Programu na rok 2021 wynoszą 1,08 mln PLN.

Dodatkowo koszty leczenia pdFX podczas zabiegów (nieuwzględnione w wynikach przedstawionych powyżej) mogą kształtować się w zakresie 27,8-130,4 tys. PLN dla małych zabiegów oraz w zakresie 56,7-266,2 tys. PLN dla

dużych zabiegów w zależności od uwzględnionego źródła kosztu jednostkowego pdFX.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Jedynie na stronie walijskiej AWMSG odnaleziono informację, iż w przypadku braku przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku, Coagadex nie może zostać zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales (publiczna służba zdrowia, National Health Service) w przedmiotowym wskazaniu.

Główne argumenty decyzji

W leczeniu genetycznie uwarunkowanego niedoboru zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi oraz opiniami ekspertów należy stosować koncentrat czynnika X. Stosowanie opcji alternatywnych takich jak koncentratu czynników zespołu protrombiny lub świeżo mrożonego osocza jest mniej skuteczne i związane z większym ryzykiem występowania powikłań, w tym powikłań zagrażających życiu, zwłaszcza po podaniach wielokrotnych. Populacja pacjentów w Polsce, która wymagałaby terapii koncentratem czynnika X jest mała. Niemniej szacunki finansowe wskazują, że finansowanie wnioskowanego produktu wiązałoby się ze kilkukrotnym wzrostem obciążeń płatnika publicznego w porównaniu do stosowania PCC.

Biorąc pod uwagę całość przedstawionych danych, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkiem, że koszty wdrożenia finansowania koncentratu czynnika X będą zbliżone do kosztów PCC aktualnie ponoszonych do leczenia pacjentów z genetycznym niedoborem czynnika X.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.35.2019 „Ocena zasadności włączenia koncentratu czynnika X do leczenia chorych z niedoborem czynnika X w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, data ukończenia: 21.12.2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD
Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:*

- *UCD Trio, proszek, puszka á 400 g,*
- *UCD Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g,*
- *UCD Anamix Junior, proszek, puszka á 400 g,*
- *UCD Amino 5, proszek, saszetki,*

*we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej,
deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka,
cytrulinemia typu I.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Deficyt transkarbamyazy (transkarbamoilazy) ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency, OTC deficiency, OTCD) to wrodzona wada metaboliczna odpowiadająca za niemal połowę dziedzicznych zaburzeń cyklu mocznikowego. Konsekwencją choroby jest hiperamonemia, powodująca m.in. uszkodzenie mózgu. U heterozygotycznych kobiet i mężczyzn z częściowym deficytem OTC objawy mogą pojawić się dopiero w dorosłym życiu, podczas gdy u hemizygotycznych chłopców ostra hiperamonemia pojawia się zwykle już w pierwszym tygodniu życia. Nielezione niemowlęta z ciężką postacią niedoboru OTC mogą zapaść w śpiączkę i mogą potencjalnie rozwinąć wady neurologiczne, takie jak niepełnosprawność intelektualna, opóźnienia rozwojowe i porażenie mózgowie, a nieleczona śpiączka hiperamonemiczna może powodować komplikacje zagrażające życiu. Ryzyko zgonu pacjentów z różnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których wystąpiły objawy w wieku noworodkowym wynosi 24%, a w wieku późniejszym 11%. Szacunkowa częstość występowania OTCD to w zależności od źródła 1/14 tys. urodzeń – 1/66 tys.-72 tys. urodzeń.



Aktualne postępowanie lecznicze zaburzeń cyklu mocznikowego składa się z trzech kluczowych elementów: interwencji farmakologicznej – stosowane są tzw. wymiatacze azotu, suplementacji odżywczej aminokwasami L-cytruliny lub L-argininy oraz diety niskobiałkowej, która balansuje ograniczenie azotu i zapotrzebowanie organizmu na składniki odżywcze.

Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylofosforanu 1, odpowiadającego za przekształcenie amoniaku do fosforanu karbamoilu w pierwszym etapie cyklu mocznikowego. Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane, obejmują między innymi: słabe odżywienie, wymioty, postępujący brak energii, drażliwość, apatię, powikłania oddechowe i drgawki. Częstość występowania CPS1D to od 1/800 tys. urodzeń (w Japonii) do 1 na 150-200 tys. urodzeń (według portalu rarediseases.org). Ryzyko zgonu u pacjentów chorujących na CPS1D wynosi 42% i jest najwyższe spośród chorób związanych z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Terapia polega na zmniejszaniu stężenia amoniaku w osoczu, zapobieganiu tworzeniu się nadmiaru amoniaku i zmniejszaniu ilości azotu w diecie przy jednoczesnym dostarczaniu wystarczającej ilości do wzrostu. Zmniejszenie stężenia amoniaku w osoczu odbywa się za pomocą dializy i dostępnych jest kilka różnych metod, w tym stosowanie tzw. wymiataczy azotu (fenylooctan sodu, benzoesan sodu, fenylomaślan). Ograniczenia dietetyczne u osób z CPS1D mają na celu ograniczenie spożycia białka. Dzieci z CPS1D stosują dietę niskobiałkową, wysokokaloryczną, uzupełnioną w niezbędne aminokwasy.

Lizynuryczna nietolerancja białka (LPI) jest rzadką chorobą metaboliczną spowodowaną dysfunkcją wynikającą z nieprawidłowości funkcjonalnych transportera aminokwasów γ -LAT-1, białka transportowego aminokwasów dwuzasadowych (lizyny, argininy i ornityny). Charakteryzuje się nietolerancją pokarmu bogatego w białko z wtórnym zaburzeniem cyklu mocznikowego. Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane: nudności i/lub wymioty po posiłku bogatym w białko, epizody skrajnego zmęczenia (letarg) lub śpiączki, opóźnienie wzrostu skutkujące niskim wzrostem, osłabienie mięśni, spadek odporności, deformacje kości, zmiany w płucach i nerkach. Noguchi 2019 podaje, że dotychczas zaraportowano około 200 pacjentów chorujących na lizynuryczną nietolerancję białka. Pacjenci pochodzą głównie z Finlandii (zapadalność 1/ 50 tys.), jak również z Włoch i Japonii (ok. 40-45 przypadków). Raportowano również pojedyncze przypadki na całym świecie.

W leczeniu przewlekłym kluczowe jest przestrzeganie diety ograniczającej podaż białka i zapewniającej właściwą kaloryczność. Podaż białka można zwiększyć poprzez przyjmowanie cytruliny. Często istnieje konieczność suplementacji witaminy D, wapnia, cynku i żelaza. Ponadto stosuje się leki zapobiegające gromadzeniu się azotu i amoniaku we krwi.

Cytrulinemia typu I, znana również jako niedobór syntetazy arginobursztynianu (ang. arginosuccinate synthetase deficiency), jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną niedoborem syntetazy argininobursztynianu, enzymu biorącego udział w wydalaniu nadmiaru azotu z organizmu. Jest autosomalnym recesywnie dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku charakteryzującym się podwyższonym stężeniem cytruliny i amoniaku w surowicy. Obraz kliniczny cytrulinemii typu I jest niejednorodny, od ciężkiej postaci noworodkowej (źle rokującej), do bezobjawowego. Objawy i ich nasilenie zależą od ciężkości przebiegu i obejmują: noworodkową encefalopatię hiperamonemiczną z letargiem, napady padaczkowe i śpiączkę; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wiekowych; epizody hiperamonemii i objawy neuropsychiatryczne u dzieci lub dorosłych. Choroba występuje z częstością 1-9/100 000.

Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu. Najefektywniejsza metoda to hemodializa. Inne to uruchomienie alternatywnych dróg metabolicznych przez dożylnie podanie benzoesu sodu i fenyloalanu oraz dożylnego preparatu argininy. Należy pamiętać o ograniczeniu białka w diecie przy zachowaniu wysokiej liczby kalorii w postaci stężonej glukozy i lipidów oraz suplementacji niezbędnych aminokwasów.

Rokowanie w ciężkich przypadkach cytrulinemii typu I jest niekorzystne, w pozostałych przypadkach zależne od wdrożonego leczenia. U większości pacjentów rozwija się upośledzenie funkcji poznawczych.

We wszystkich hiperamonemiach, w najcięższych przypadkach stosuje się przeszczepienie wątroby, co jednak nie usuwa wszystkich zaburzeń metabolicznych i jest obarczone wysoką śmiertelnością.

Środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego UCD Trio, UCD Anamix, UCD Anamix Junior oraz UCD Amino 5 są zarejestrowane do postępowania dietetycznego wyłącznie u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego i innymi zaburzeniami, w przypadku których wskazane jest stosowanie aminokwasów. Powyższe preparaty przeznaczone są dla różnych grup wiekowych. Stanowią mieszankę aminokwasów egzogennych (uzupełnioną aminokwasami rozgałęzionymi i tryptofanem), węglowodanów, lipidów, witamin, minerałów i pierwiastków śladowych

Dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania: Molema 2019 i Adam 2013. Oba były badaniami retrospektywnymi, obserwacyjnymi. Oceniana interwencja nie była jednorodna, pacjenci stosowali różne mieszanki aminokwasów opracowanych dla pacjentów z zaburzeniami cyklu

mocznikowego. Żadne z badań nie odnosiło się do zastosowania mieszanek aminokwasów w leczeniu lizynurycznej nietolerancji białka.

Zdaniem autorów badania Molema 2019, dzięki suplementacji mieszanek aminokwasowych, całkowita ilość białka przepisywana pacjentom była zgodna z wytycznymi. Autorzy badania na tej podstawie sugerują, że mieszanki aminokwasów przynoszą korzystne skutki pacjentom w stabilnym okresie choroby.

Badanie Adam 2013 nie zbierało danych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów, a jego celem było jedynie opisanie i porównanie postępowania dietetycznego w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego u dzieci i dorosłych w różnych krajach. Wykazało ono, że suplementacja egzogennych aminokwasów w przebiegu cytrulinemii, OTCD i CPS1D jest powszechnie stosowana praktyką w krajach europejskich.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (Haberle 2012/2019 - europejskie), (PCRRT 2020 – międzynarodowe), suplementacja egzogennych aminokwasów jest kluczowa gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i suplementów. Jeśli egzogenne aminokwasy są konieczne, rozsądnym podejściem jest zapewnienie od 20% od 30% całkowitego spożycia białka.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ oraz na podstawie szacunku ekspertów klinicznych refundacja w omawianych wskazaniach może dotyczyć kilkunastu osób w Polsce. Z uwagi na fakt, że dzienna dawka produktów UCD nie została ustalona, a postępowanie dietetyczne, w każdym z ocenianych wskazań jest indywidualne, jak również dawkowanie poszczególnych produktów UCD jest różne, nie jest możliwe wskazanie prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Uwzględniając jednak małą populację docelową, refundacja w ramach importu docelowego nie powinna stanowić poważnego obciążenia dla płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

Zgodnie z bardzo ograniczonymi dowodami naukowymi oraz wytycznymi klinicznymi oraz stanowiskiem ekspertów stosowanie w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami cyklu mocznikowego mieszanek aminokwasów egzogennych jest kluczowe, gdy tolerancja białka jest zbyt niska, aby zapewnić adekwatne spożycie egzogennych aminokwasów z naturalnej żywności i może przynosić korzyść w stabilnym okresie choroby.

Prognozowana populacja obejmuje kilkanaście osób, co nie powinno stanowić nadmiernego obciążenia dla płatnika publicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.20.2020 „UCD Trio, UCD Anamix Infant, UCD Anamix Junior, UCD Amino 5 we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy (transkarbamoyazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka, cytrulinemia typu I”, data ukończenia: 31 grudnia 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 3/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Citrulline
we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy)
ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1),
lizynuryczna nietolerancja białka

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L -Citrulline, proszek, saszetka á 1000 mg we wskazaniach: deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Deficyt transkarbamylazy (transkarbamoilazy) ornitynowej (ang. ornithine transcarbamylase deficiency, OTC deficiency, OTCD) to wrodzona wada metaboliczna odpowiadająca za niemal połowę dziedzicznych zaburzeń cyklu mocznikowego. Konsekwencją choroby jest hiperamonemia, powodująca m.in. uszkodzenie mózgu. U heterozygotycznych kobiet i mężczyzn z częściowym deficytem OTC objawy mogą pojawić się dopiero w dorosłym życiu, podczas gdy u hemizygotycznych chłopców ostra hiperamonemia pojawia się zwykle już w pierwszym tygodniu życia. Nielezione niemowlęta z ciężką postacią niedoboru OTC mogą zapaść w śpiączkę i mogą potencjalnie rozwinąć wady neurologiczne, takie jak niepełnosprawność intelektualna, opóźnienia rozwojowe i porażenie mózgowie, a nieleczona śpiączka hiperamonemiczna może powodować komplikacje zagrażające życiu. Ryzyko zgonu pacjentów z różnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których wystąpiły objawy w wieku noworodkowym wynosi 24%, a w wieku późniejszym 11%. Szacunkowa częstość występowania OTCD to w zależności od źródła 1/14 tys. urodzeń – 1/66 tys.-72 tys. urodzeń.

Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D) to wrodzona wada metaboliczna polegająca na deficycie enzymu syntazy karbamylofosforanu 1, odpowiadającego za przekształcenie amoniaku do fosforanu karbamoilu w pierwszym etapie cyklu mocznikowego. Objawy kliniczne i ich nasilenie



są zróżnicowane, obejmują między innymi: słabe odżywienie, wymioty, postępujący brak energii, drażliwość, apatię, powikłania oddechowe i drgawki. Częstość występowania CPS1D to od 1/800 tys. urodzeń (w Japonii) do 1 na 150-200 tys. urodzeń (według portalu rarediseases.org). Ryzyko zgonu u pacjentów chorujących na CPS1D wynosi 42% i jest najwyższe spośród chorób związanych z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

Lizynuryczna nietolerancja białka (LPI) jest rzadką chorobą metaboliczną spowodowaną dysfunkcją wynikającą z nieprawidłowości funkcjonalnych transportera aminokwasów γ -LAT-1, białka transportowego aminokwasów dwuzasadowych (lizyny, argininy i ornityny). Charakteryzuje się nietolerancją pokarmu bogatego w białko z wtórnym zaburzeniem cyklu mocznikowego. Objawy kliniczne i ich nasilenie są zróżnicowane: nudności i/lub wymioty po posiłku bogatym w białko, epizody skrajnego zmęczenia (letarg) lub śpiączki, opóźnienie wzrostu skutkujące niskim wzrostem, osłabienie mięśni, spadek odporności, deformacje kości, zmiany w płucach i nerkach. Noguchi 2019 podaje, że dotychczas zareportowano około 200 pacjentów chorujących na lizynuryczną nietolerancję białka. Pacjenci pochodzą głównie z Finlandii (zapadalność 1/ 50 tys.), jak również z Włoch i Japonii (ok. 40-45 przypadków). Raportowano również pojedyncze przypadki na całym świecie. Nie udało się odnaleźć dokładniejszych danych dotyczących przeżywalności pacjentów chorujących na LPI.

Wszyscy pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego doświadczają objawów hiperamonemii. Poszczególne choroby można do pewnego stopnia rozróżnić na podstawie analizy aminokwasów we krwi i w moczu, ale do pełnej diagnostyki różnicującej wykorzystuje się badania genetyczne.

W leczeniu powyższych chorób stosuje się suplementację aminokwasami L-cytruliny lub L-argininy, obok diety niskobiałkowej, farmakoterapii, a niekiedy również hemodializ. W najcięższych przypadkach stosuje się również przeszczepienie wątroby.

Dowody naukowe

Do analizy włączono 3 badania dotyczące skuteczności L-cytruliny w przebiegu zaburzeń cyklu mocznikowego: prospektywne, jednośrodkowe Rajantie 1980 dotyczące pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka, oraz 2 wielośrodkowe badania retrospektywne: Tanaka 2017 oraz Molema 2019 dotyczące pacjentów m.in. z deficytem transkarbamyazy ornitynowej oraz z deficytem syntazy karbamylofosforanu.

Wyniki badania Rajantie 1980 wskazują, że L-cytrulina stosowana u pacjentów z LPI, w porównaniu do okresu stosowania L-argininy, wykazała pozytywny wpływ na ogólne samopoczucie i wydolność fizyczną, zmniejszenie awersji do białka, uzyskanie normy wiekowej dla wzrostu, poprawę stanu włosów. Suplementacja L-cytruliną w porównaniu do wyników po stosowaniu L-argininy

poprawiła wyniki dotyczące stężenia aminokwasów w osoczu: lizyny, waliny i 1/2-cystyny. Wydalanie argininy, ornityny, cytruliny, lizyny i 1/2-cystyny w moczu istotnie statystycznie wzrosło w porównaniu z poprzednimi podwyższonymi poziomami podczas terapii arginina. Zmniejszyła się istotnie acyduria orotowa. Zaobserwowano istotny wzrost stężenia hemoglobiny we krwi, albuminy w osoczu oraz C3 (trzecia frakcja dopełniacza). U części pacjentów ustąpiły zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie.

W badaniu Tanaka 2017 zastosowanie L-cytruliny u pacjentów z OTC-D oraz CPS1-D spowodowało istotny statystycznie wzrost stężenia cytruliny i argininy w osoczu oraz miało pozytywny wpływ na masę ciała pacjentów, stężenie amoniaku i dzienne spożycie białka, a także zmniejszenie dawki L-argininy.

W badaniu Molema 2019 pacjenci z zaburzeniami cyklu moczniowego (OTC-D, CPS1-D, zespół HHH), którzy otrzymywali suplementację L-cytruliną, mieli istotnie wyższe stężenie L-argininy w osoczu niż osoby, którym przepisano tylko L-argininę oraz niż osoby bez suplementacji. Wskazuje to na przewagę L-cytruliny nad L-argininą w zakresie podwyższania stężenia L-argininy w osoczu, co wynika z wyższej biodostępności L-cytruliny.

Odnaleziono kilka wytycznych klinicznych, które odnoszą się do możliwości zastosowania L-cytruliny w zaburzeniach cyklu moczniowego. W rekomendacjach BIMDG 2012 oraz Haberle 2012/2019 wskazano, że cytrulina może być zastosowana w OCTD i CPSD zamiast argininy. W rekomendacjach BIMDG z 2012 r. i z 2017 r. wskazano również, że cytrulina jest używana w przypadku lizynurycznej nietolerancji białka (LPI).

Eksperci kliniczni również wskazują na zasadność stosowania i refundacji cytruliny w przedmiotowych wskazaniach. Ograniczeniem jest wyższa cena i brak postaci dożylniej.

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-cytruliny w omawianych wskazaniach. Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla cytruliny, które najczęściej związane były z pogorszeniem wyników badań diagnostycznych (30), z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (25) oraz z zaburzeniami skórными i tkanki podskórnej (22). Z informacji zawartych w ulotce produktu Vitaflo Citrulline 200 i Vitaflo Citrulline 1000 wynika, że może on być stosowany po ukończeniu 1 roku życia. Produkt L-Citrulline (L-cytrulina) nie został zarejestrowany jako lek przez EMA na terenie Unii Europejskiej, ale jest dostępny w niektórych krajach jako środek dietetyczny specjalnego przeznaczenia medycznego (w Polsce nie jest dostępny w sprzedaży). Na terenie Stanów Zjednoczonych w lipcu 2020 r. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przeniosła L-cytrulinę z listy substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków, dla których nie ma dowodów

naukowych (kategoria 3.) na listę substancji aktywnych dopuszczonych do produkcji leków będących w trakcie oceny (kategoria 1.).

Problem ekonomiczny

Preparaty L-cytruliny są znacznie droższe niż preparaty L-argininy, dlatego ich cena może stanowić barierę dostępu dla pojedynczego pacjenta. Zgodnie z informacjami z MZ w 2019 r. L-Citrulline sfinansowano w ramach importu docelowego dla 7 pacjentów z deficytem transkarbamyłazy ornitynowej, dla 1 pacjenta z deficytem syntazy karbamylofosforanu 1 oraz dla 2 pacjentów z lizynuryczną nietolerancją białka.

Na podstawie powyższych danych oraz szacunku ekspertów klinicznych refundacja w omawianych wskazaniach może dotyczyć kilkunastu osób w Polsce, co nie powinno stanowić poważnego obciążenia dla płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi suplementacja preparatami L-cytruliny niesie korzyści w rozpatrywanych wskazaniach obejmujących wrodzone zaburzenia cyklu moczniowego, zmniejszając częstość objawów i ryzyko ciężkich powikłań. Prognozowana populacja obejmuje kilkanaście osób, co nie powinno stanowić nadmiernego obciążenia dla płatnika publicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.19.2020 „L -Citrulline we wskazaniu: deficyt transkarbamyłazy (transkarbamoilazy) ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS 1), lizynuryczna nietolerancja białka”, data ukończenia: 31 grudnia 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 5/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku

o projekcie programu „Gminny program polityki zdrowotnej w zakresie przeciwdziałania zakażeniom meningokokowym w Kozach”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Gminny program polityki zdrowotnej w zakresie przeciwdziałania zakażeniom meningokokowym w Kozach”, pod warunkiem uwzględnieniem uwag z raportu AOTMiT.

Uzasadnienie

*Oceniany projekt programu odnosi się do istotnego i dokładnie opisanego w literaturze problemu zdrowotnego, jakim są zakażenia bakteriami meningokokowymi. W treści projektu wskazano, że meningokoki, inaczej dwoinki zapalenia opon mózgowych, są to bakterie należące do gatunku *Neisseria meningitidis*. Zaznaczono, że występuje wiele grup serologicznych meningokoków, jednak do tych o szczególnej inwazyjności zalicza się oznaczenie symbolami: A, B, C, Y i W.*

Wnioskodawca w treści projektu omówił drogi zakażenia, zwrócił uwagę na przebieg choroby, a także wskazał następstwa choroby. Wnioskodawca wskazuje, że najczęściej chorują dzieci od 3 m.ż. do 1 r. ż ale liczbę przypadki występują też u dzieci od 5 r.ż. oraz wśród nastolatków i młodych dorosłych od 16 r.ż. do 21 r.ż.

Należy podkreślić, że na podstawie informacji zawartych w Rejestrze Produktów Leczniczych Centrum e-Zdrowia, obecnie w Polsce zarejestrowanych jest sześć szczepionek przeciwko zakażeniom meningokokowym z ważnym pozwoleniem dopuszczenia do obrotu, tj.: Bexsero, Trumenba (przeciw meningokokom grypy B), Menitorix, NeisVac-C (przeciw meningokokom grypy C) oraz Menveo, Nimenrix (przeciw meningokokom grypy A, C, W135 i Y).

Opiniowany projekt wpisuje się w priorytet: „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, należący do priorytetów



zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.135.2020 „Gminny program polityki zdrowotnej w zakresie przeciwdziałania zakażeniom meningokokowym w Kozach”, data ukończenia: grudzień 2020 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy profilaktyki zakażeń meningokokowych – wspólne podstawy oceny” z listopada 2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku o projekcie programu „Multikomponentowa profilaktyczna opieka zdrowotna nad uczniami klas II szkół podstawowych miasta Katowice”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Multikomponentowa profilaktyczna opieka zdrowotna nad uczniami klas II szkół podstawowych miasta Katowice”.

Uzasadnienie

Celem głównym programu, zaplanowanego na lata 2021-2027, jest „wczesne wykrycie chorób, nieprawidłowości i zagrożeń u dzieci tuż przed okresem dojrzewania, kiedy właściwa interwencja może zapobiec rozwojowi choroby i pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia lub przekazanie zaleceń prozdrowotnych mających na celu uzyskanie optymalnego rozwoju dzieci”. Populację docelową programu stanowić mają uczniowie klas II szkół podstawowych z terenu miasta Katowice oraz ich rodzice/opiekunowie prawni. Zaplanowane zostały następujące interwencje:

- *Etap I – wykłady edukacyjne dla rodziców/opiekunów prawnych dzieci.*
- *Etap II – badania przesiewowe prowadzone przez:*
 - *pielęgniarkę (pod nadzorem pediatry pomiar wzrostu i masy ciała, obliczenie wskaźnika BMI, pomiar obwodu pasa i bioder, analiza składu masy ciała, pomiar ciśnienia tętniczego krwi),*
 - *pediatrę (wywiad z rodzicami i/lub dzieckiem: sposób odżywiania i aktywność fizyczna, dolegliwości, oglądanie skóry, badanie obwodowych węzłów chłonnych, badanie osłuchowe i opukowe klatki piersiowej, pomiar ciśnienia krwi w pozycji siedzącej, badanie palpacyjne brzucha),*
 - *chirurga dziecięcego (uzupełniający wywiad pod kątem zaburzeń w oddawaniu moczu i dolegliwości bólowych, badanie „chirurgiczne” obejmujące m.in. ogólny rozwój mięśni i napięcie mięśniowe, deformacje klatki piersiowej, ponowne badania palpacyjne brzucha i objaw Goldflama, badanie miejsc typowych dla obecności przepuklin, badanie palpacyjne moszny i jąder u chłopców, badanie okolic odbytu),*



- lekarza ortopedę lub specjalistę rehabilitacji medycznej w kierunku wykrycia wad postawy (wywiad: subiektywna ocena wydolności fizycznej, skargi na bóle mięśniowe, badanie ortopedyczne: postawa, ocena symetrii barków, łopatek i talii, kręgosłup, kończyny).
- Etap III (BMI \geq 85 centyla, tj. około 15% uczestników etapu II):
 - 3 konsultacje z lekarzem specjalizującym się w chorobach dzieci lub chorobach metabolicznych (wywiad ze szczegółową oceną czynników ryzyka rozwoju powikłań metabolicznych nadwagi i otyłości, badanie fizykalne ze szczególną oceną stanu odżywienia z wyznaczeniem: wzrostu, masy ciała, obwodu pasa, wskaźnika BMI, dokonaniem pomiaru składu masy ciała (metoda bioimpedancji BIA) i właściwa interpretacja za pomocą siatek cyntylowych, ocena wyników uzyskanych z badań laboratoryjnych, w przypadku rozpoznania zaburzeń istotnych klinicznie skierowanie do dalszej opieki w warunkach poradni specjalistycznych poza programem),
 - 6 konsultacji z psychologiem,
 - 6 konsultacji z dietetykiem (analiza bieżących zachowań żywieniowych, ustalenie głównych obszarów dla terapii żywieniowej i wprowadzenie odpowiednich trwałych zmian w zakresie żywienia),
 - 6 konsultacji ze specjalistą aktywności fizycznej (ustalenie optymalnej dawki i rodzaju wysiłku fizycznego zgodnie z parametrami antropometrycznymi, a także możliwościami i preferencjami dziecka, zaplanowanie harmonogramu stopniowego zwiększania intensywności i czasu trwania aktywności fizycznej),
 - badania laboratoryjne (TSH, FT4, profil lipidowy, DTOG, insulinemia po DTOG, parametry funkcji wątroby i nerek).

W 2014 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną opinię o projekcie programu „Profilaktyczna opieka nad uczniami” miasta Katowice, pod warunkiem wyłączenia z programu badania przez chirurga dziecięcego. Jak podkreślono w ówczesnym projekcie, system opieki profilaktycznej w szkołach jest stopniowo odbudowywany, a jego wdrażanie będzie procesem wieloletnim, dlatego stworzenie uzupełniającego systemu, szczególnie w zakresie badań profilaktycznych, wydaje się być uzasadnione. Zakres zaplanowanych interwencji był węższy niż proponowany obecnie.

Publikacje z badań skuteczności zdrowotnej analogicznego programu profilaktycznego (profilaktyki pierwotnej)

- 1) Autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą Specchia 2018 wskazali na zasadność realizacji programów profilaktycznych zgodnie z podejściem „MMM”: opartych na podejściu multikomponentowym (Multicomponent) (przy uwzględnieniu zachowań żywieniowych, bilansu energetycznego, aktywności fizycznej i braku aktywności),

2) 2) w których wysiłki podejmowane są wielostopniowo (Multi-level) (ukierunkowane na dzieci indywidualnie, grupowo, w całych rodzinach, na lekarzy POZ, na społeczności lokalne, w tym również organizacji udzielających różnego rodzaju świadczeń/usług młodym osobom), 3) realizowanych na wielu poziomach (Multiple setting) (w poradniach POZ, w społeczności lokalnej, w domach).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego z metaanalizą O'Connor 2017 nie odnaleziono bezpośrednich dowodów na występowanie korzyści bądź szkód wynikających z realizacji badań przesiewowych w kierunku nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży.

W przeglądzie systematycznym Montgomery 1990 wskazuje się na niską wartość predykcyjną wyniku dodatniego standardowego badania przesiewowego w kierunku wad postawy (ok. 5%), co oznacza, że 95% dzieci kierowanych jest w wyniku przesiewu na dalszą diagnostykę niepotrzebnie. Częstsze badania przesiewowe zwiększają o ok. 30% liczbę skierowań na dalszą diagnostykę, nie zmieniając liczby ostatecznych rozpoznań. W przeglądzie Sabirin 2010 stwierdzono również, że nie ma silnych dowodów na to, że programy skryningowe są w stanie wykryć skoliozę w młodszym wieku, z niższym wynikiem krzywizny w skali Cobba.

Ocena zasadności realizacji takiego programu dokonana przez niezależną organizację analizującą wyniki programów profilaktycznych (w tym co najmniej USPSTF, i Cochrane Collaboration)

W wytycznych NICE 2015a podkreśla się, że działania o charakterze informacyjnym oraz interwencje ukierunkowane na podnoszenie świadomości powinny być realizowane jako część długoterminowej, multikomponentowej interwencji, a nie w formie jednorazowych działań (powinna im towarzyszyć ukierunkowana na różne grupy obserwacja). Wszystkie działania ukierunkowane na zapobieganie nadmiernemu przyrostowi masy ciała, poprawę diety oraz poziomu aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży powinny aktywnie angażować ich rodziców oraz opiekunów (ES 2017, MoH NZ 2016, NICE 2015a, NICE 2015b). Edukacja kierowana do rodziców powinna podkreślać znaczenie roli modelowania przez nich zachowań zdrowotnych (dieta, ćwiczenia) oraz kontroli rodzicielskiej (MQIC 2018a), co nie zostało doprecyzowane w programie.

USPSTF (2018) stwierdza, że obecne dowody naukowe nie są wystarczające do oceny bilansu korzyści i szkód związanych z przesiewem w kierunku wykrycia skoliozy młodzieńczej u dzieci i młodzieży. Takie stanowisko prezentują także wytyczne AAFP 2018.

Zasadnicze zastrzeżenia wynikające z badań naukowych

W rekomendacjach zaleca się wdrożenie zintensyfikowanych, kompleksowych, multikomponentowych interwencji behawioralnych, mających na celu redukcję

masy ciała i wypracowanie odpowiednich nawyków (m.in. żywieniowych i w zakresie aktywności fizycznej), które umożliwią utrzymanie uzyskanych rezultatów). Interwencje te powinny obejmować w sumie minimum 26 godzin kontaktowych (APA 2018, MQIC 2018b, ES 2017, USPSTF 2017, AAFP 2017), co nie zostało uwzględnione w programie.

Wytyczne nie zalecają badań przesiewowych w kierunku cukrzycy dla całej populacji. Programy badań przesiewowych w kierunku wykrywania cukrzycy powinny być skierowane do populacji ogólnej w średnim wieku – tj. w wieku > 40 lat (NICE 2015) i > 45 lat (PTD 2019, ACE 2015) oraz do osób z czynnikami ryzyka jak otyłość i nadwaga. Z kolei rekomendacja USPSTF 2015 wskazuje na zasadność prowadzenia skryningu u osób w wieku 40-70 lat, które zmagają się z problemem nadwagi/otyłości. Rekomendacje PTD 2020 zalecają wykonywanie doustnego testu tolerancji glukozy co 2 lata u dzieci powyżej 10. roku życia (lub wcześniej, gdy okres dojrzewania już się rozpoczął) z BMI powyżej 95. centyla. Populacja zaproponowana przez wnioskodawcę nie jest zatem zgodna z wytycznymi.

Polskie Forum Profilaktyki podkreśla, że badanie przesiewowe stężenia cholesterolu całkowitego u zdrowych, dorosłych osób należy wykonywać co 5 lat. Pierwsze oznaczenie powinno być wykonane w wieku 20 lat. Z kolei badania przesiewowe w kierunku zaburzeń lipidowych (oznaczenia lipidogramu) należy rozważyć raz na dwa lata u mężczyzn powyżej 40 roku życia i kobiet w okresie menopauzy lub powyżej 50 roku życia. Populacja wskazana przez wnioskodawcę nie znajduje odzwierciedlenia w wytycznych.

Zgodnie z zaleceniami ATE/ASCF 2011, pomiar poziomu TSH powinien być używany jako wstępny test przesiewowy, a dokładność diagnostyczna zwiększa się przy oznaczaniu TSH dodatkowo z wolną tyroksyną – FT4. BTA zaleca pełne badanie palpacyjne szyi z włączeniem okolic tarczycy, strun głosowych i węzłów chłonnych. Wytyczne te nie odnoszą się natomiast do populacji dzieci.

Zgodność organizacji proponowanego programu z organizacją programów uznawanych za skuteczne

Działania z zakresu profilaktyki nadwagi i otyłości wśród dzieci oraz młodzieży są powszechnie podejmowane zarówno na szczeblu lokalnym, jak i krajowym. Wśród najbardziej aktualnych inicjatyw wskazać można ogólnopolski program „Zdrowa i aktywna gmina”, wspierający jednostki samorządu terytorialnego w zakresie profilaktyki otyłości dzieci i młodzieży. Jeśli chodzi o inicjatywy długofalowe, od 2006 roku realizowany jest ogólnopolski Program edukacyjno-informacyjny „Trzymaj formę!”, współorganizowany jest przez GIS oraz PFPŻZP w ramach realizacji strategii WHO dotyczącej diety, aktywności fizycznej i zdrowia. Zgodnie z przeglądem systematycznym Mura 2015 w ostatnich latach

na terenie całej Europy prowadzono liczne programy ukierunkowane na wzrost poziomu aktywności fizycznej.

Samorządowe programy polityki zdrowotnej muszą być komplementarne w stosunku do świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków NFZ. W tym kontekście należy zaznaczyć, że we wrześniu 2019 r. weszła w życie ustawa o opiece zdrowotnej nad uczniami, przewidująca realizację w szkołach profilaktycznej opieki zdrowotnej oraz promocji zdrowia. Kompleksowa ocena stanu zdrowia jest zaś ujęta w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. u dzieci w III klasie szkoły podstawowej pielęgniarka lub higienistka szkolna wykonuje test przesiewowy do wykrywania zaburzeń: rozwoju fizycznego (pomiar wysokości i masy ciała, w tym określenie BMI); układu ruchu (w tym boczego skrzywienia kręgosłupa); ostrości wzroku; widzenia barw; ciśnienia tętniczego krwi. Z kolei realizowane przez lekarza POZ profilaktyczne badanie lekarskie (bilans zdrowia) obejmuje w tej populacji: badanie podmiotowe (wywiad od przedstawicieli ustawowych albo opiekunów dziecka z uwzględnieniem czynników ryzyka dla zdrowia oraz zachowań zdrowotnych, analizę informacji zawartej w karcie badania profilaktycznego od pielęgniarki lub higienistki szkolnej oraz od wychowawcy klasy, analizę innej dostępnej indywidualnej dokumentacji medycznej); badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny rozwoju fizycznego (pomiar wzrostu i masy ciała, w tym określenie BMI), rozwoju psychospołecznego, układu ruchu, układu moczowo-płciowego, dojrzewania płciowego według skali Tannera, tarczycy, jamy ustnej; wykrywanie zaburzeń układu ruchu (w tym boczego skrzywienia kręgosłupa); wykrywanie zaburzeń ostrości wzroku i widzenia barw; pomiar ciśnienia tętniczego krwi; badania specjalistyczne lekarskie i diagnostyczne w razie potrzeby; podsumowanie badania, z określeniem poziomu i tempa rozwoju fizycznego, rozwoju psychospołecznego (ocena orientacyjna), przystosowania szkolnego, kwalifikacji do grupy na zajęciach wychowania fizycznego i sportu szkolnego oraz ewentualnego problemu zdrowotnego; poradnictwo w zakresie prozdrowotnego stylu życia.

Wykonywanie kompleksowych badań w kierunku oceny stanu zdrowia dzieci klas młodszych jest już zatem przewidziane w obecnie obowiązujących przepisach. Brak jest dowodów na lepszą identyfikację wad postawy czy nadwagi u dzieci na skutek zwiększenia częstości wykonywania badań przesiewowych. Brak jest rekomendacji do prowadzenia badań przesiewowych całej populacji przez chirurga dziecięcego. Brak jest też dowodów na celowość przeprowadzenia zaproponowanych badań laboratoryjnych. Badania w kierunku cukrzycy są z kolei zalecane u dzieci powyżej 10. roku życia (lub wcześniej, gdy okres dojrzewania już się rozpoczął) z BMI powyżej 95. centyla.

Dodatkowo, cel główny został sformułowany w postaci działania, a cele dotyczące zwiększenia wykrywalności nie odnoszą się do efektu zdrowotnego. W celach szczegółowych nie wskazano zaś wartości docelowej lub też zostały one sformułowane w postaci działania. Nie zaplanowano mierników odnoszących się do większości celów programu. W sposób zdawkowy opisano działania edukacyjne, jak i akcję informacyjną. Część zaplanowanych interwencji jest z kolei w poszczególnych etapach powielanych. Do projektu nie załączono również wzoru ankiety satysfakcji. Istnieją nieścisłości między opisem interwencji a załącznikami opisującymi poszczególne procedury.

Poziom równości dostępu osób spełniających kryteria włączenia do programu

Procesowi kwalifikacji do programu mają zostać poddane wszystkie dzieci z klas II szkół podstawowych miasta Katowice, a kryterium wyłączenia będzie brak zgody rodzica. Programem nie zostaną objęte również te dzieci, które już są leczone z powodu nadwagi lub otyłości.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.136.2020 „Multikomponentowa profilaktyczna opieka zdrowotna nad uczniami klas II szkół podstawowych miasta Katowice”, data ukończenia: grudzień 2020 oraz Aneksów do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy – wspólne podstawy oceny” z kwietnia 2016 r. r., „Programy profilaktyki i korekcji wad postawy u dzieci – wspólne podstawy oceny” z marca 2018 r. i raportu nr OT.423.2.2018 „Profilaktyka nadwagi oraz otyłości wśród dzieci i młodzieży w ramach programów polityki zdrowotnej” z kwietnia 2019 r.