



BP.401.12.2024.AG

**Protokół z posiedzenia  
Rady Przejrzystości 16/2024  
w dniu 15 kwietnia 2024 roku**

Małgorzata Bała otworzyła posiedzenie o godzinie 10:00.

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

1. Małgorzata Bała
2. Anna Czerniecka-Kubicka
3. Małgorzata Dziedziak
4. Katarzyna Galas
5. Roman Junik
6. Igor Radzewicz-Winnicki
7. Zbigniew Siudak
8. Małgorzata Sznitowska
9. Aleksandra Zasada

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) nieobecni na posiedzeniu:

1. Paweł Grzesiewski

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie kwalifikacji świadczeń opieki zdrowotnej: Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi; Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu; Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi; Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS; Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi; Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi; Pteryny w moczu” jako świadczeń gwarantowanych.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Petinimid, Petnidan/Petnidan Saft (ethosuximidum) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym.
4. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną pembrolizumabum w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną abirateronum we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej.
6. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynne levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum

- we wskazaniu: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.
7. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy.
  8. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną doxorubicinum liposomanum we wskazaniu: nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem przeciwwskazań.
  9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla mieszkańców Gdyni w wieku od 55 roku życia na lata 2024 – 2025”.
  10. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „Program przesiewowej diagnostyki w kierunku chorób tarczycy u kobiet w okresie prokreacyjnym w wieku od 18 do 35 roku życia”.
  11. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie opieki poporodowej dla mieszkańców województwa mazowieckiego”.
  12. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) przyjęła porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dot. wysokospecjalistycznych metabolicznych badania laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu.

Rada wysłuchiwała stanowiska eksperta.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Igor Radziewicz-Winnicki.

W dyskusji Rady głos zabrali: Małgorzata Dziedziak, Igor Radziewicz-Winnicki i Małgorzata Bała.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji podsumował raport w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Petinimid, Petnidan/Petnidan Saft (import docelowy) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym.

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Małgorzata Sznitowska, Igor Radziewicz-Winnicki i Małgorzata Bała.

Projekt stanowiska Rady przedstawiała Anna Czerniecka-Kubicka.

W dalszej dyskusji uczestniczyli: Małgorzata Bała i Anna Czerniecka-Kubicka.

Po doprecyzowaniu treści uchwały, prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji omówił raport dot. zastosowania pembrolizumabu we wskazaniach pozarejestacyjnych, opisanych w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Igor Radziewicz-Winnicki, Małgorzata Sznitowska i Małgorzata Bała. Projekt opinii Rady przedstawiała Małgorzata Dziedziak.

W dalszej dyskusji Rady udział wzięli: Małgorzata Bała, Małgorzata Dziedziak i Igor Radziewicz-Winnicki. Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji omówił raport w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną abirateronum we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej.

W dyskusji udział wzięli: Katarzyna Galas, Małgorzata Dziedziak, Małgorzata Bała, Igor Radziewicz-Winnicki i Małgorzata Sznitowska.

Po przeprowadzonej dyskusji Rada uznała przedstawiony materiał analityczny za niewystarczający do podjęcia decyzji, w związku z czym podjęła jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwałę o konieczności przeniesienia powyższego tematu na kolejne posiedzenie.

**Ad 6.** Roman Junik przedstawił projekt opinii Rady do tematu dot. kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum we wskazaniu: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

W dyskusji uczestniczyli: Małgorzata Bała i Roman Junik.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Katarzyna Galas omówiła projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy.

W dyskusji udział wzięli: Małgorzata Bała, Katarzyna Galas i Igor Radziewicz-Winnicki.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8.** Małgorzata Sznitowska przedstawiła projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxorubicinum liposomanum we wskazaniu: nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem przeciwwskazań.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której głos zabrali: Małgorzata Sznitowska i Małgorzata Bała.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej dot. zakażeń pneumokokowych dla mieszkańców Gdyni w wieku od 55 roku życia na lata 2024-2025.

Projekt opinii Rady przedstawiła Aleksandra Zasada.

W dyskusji udział wzięli: Małgorzata Bała i Aleksandra Zasada.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 10.** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej dot. przesiewowej diagnostyki w kierunku chorób tarczycy u kobiet w okresie prokreacyjnym w wieku od 18 do 35 roku życia.

We wstępnej dyskusji głos zabrał Roman Junik.

Projekt opinii Rady przedstawił Zbigniew Siudak.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 11.** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej z zakresu opieki poporodowej dla mieszkańców województwa mazowieckiego.

Projekt opinii Rady przedstawiła Małgorzata Bała.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

**Ad 12.** Prowadząca zakończyła posiedzenie o godzinie 14:07.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 30/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku  
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej  
„Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne  
wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych  
wad metabolizmu” jako świadczenia gwarantowanego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu:*

- *Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi – brak kodu ICD-9,*
- *Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu – brak kodu ICD-9,*
- *Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi – brak kodu ICD-9,*
- *Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS – brak kodu ICD-9,*
- *Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi – brak kodu ICD-9,*
- *Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi – brak kodu ICD-9,*
- *Pteryny w moczu – brak kodu ICD-9”,*

*jako świadczenia gwarantowanego, dostępnego w ramach świadczeń: porada specjalistyczna – rzadkie wrodzone wady metabolizmu u dzieci, a także porada specjalistyczna – choroby metaboliczne.*

**Uzasadnienie**

**Problem decyzyjny**

*Wysokospecjalistyczne badania laboratoryjne z zakresu chemii klinicznej wykorzystywane są w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu (WWM) i obejmują analizy wykonywane z krwi i/lub moczu pacjentów z podejrzeniem (diagnostyka) lub rozpoznaniem (monitorowanie) WWM.*

*Celem kwalifikacji badań objętych zleceniem Ministra jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) jest optymalizacja diagnostyki i monitorowania terapii pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu (WWM), poprzez umożliwienie realizacji badań w ramach*

AOS i tym samym zmniejszenie liczby pacjentów, u których przedmiotowe badania realizowane są w ramach leczenia szpitalnego lub z wykorzystaniem ścieżki diagnostycznej kwalifikacji chorych do wybranych programów lekowych.

Rozpoznanie WWM może dotyczyć osoby w każdym wieku. W Polsce rocznie rodzi się ok. 156-220 osób z WWM, które mogą zostać zdiagnozowane m.in. na podstawie wyników badań przesiewowych noworodków. Program badań przesiewowych nie umożliwia jednak diagnostyki pogłębionej (w tym diagnostyki różnicowej) oraz monitorowania choroby. Ponadto rozpoznanie WWM może dotyczyć także osób w wieku poniemowlęcym, w tym także osób dorosłych. Rozpoznanie oraz monitorowanie choroby, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną wymaga wykonania wysokospecjalistycznych badań z zakresu chemii klinicznej, które wykonywane są obecnie w wybranych wysoko wyspecjalizowanych w zakresie diagnostyki chorób rzadkich medycznych laboratoriach diagnostycznych zlokalizowanych w wybranych instytutach naukowo-badawczych nadzorowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS obejmuje badania laboratoryjne, które mogą częściowo odpowiadać badaniom będącym przedmiotem analizy Agencji (m.in. oznaczenie aminokwasów, leucyny, kwasów organicznych, fenyloalaniny, homocysteiny, acylokarnityny), jednakże zakres badań, technika analityczna oraz pośrednio wycena, nie pozwalają na wykonanie pełnej diagnostyki oraz monitorowania stanu pacjenta z WWM zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, potwierdzoną przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe, specjalizujące się w diagnostyce i terapii wrodzonych wad metabolizmu. W praktyce niewystarczająca dostępność do wnioskowanych badań laboratoryjnych staje się przyczyną kierowania pacjentów do pobytów w oddziałach szpitalnych, zajmujących się diagnostyką i leczeniem WWM, w szczególności do oddziałów realizujących świadczenia szpitalne z zakresu pediatrii metabolicznej.

Diagnostyka chorób metabolicznych na poziomie biochemicznym polega na analizie jakościowej lub ilościowej określonych biomarkerów swoistych dla danej choroby, m.in. z wykorzystaniem następujących technik diagnostycznych:

- Profil aminokwasów w osoczu/surowicy tzn. oznaczenie ilościowe stężeń aminokwasów metodą HPLC (wysokosprawnej chromatografii cieczowej) lub analizatorem. Zależnie od rodzaju wrodzonej wady metabolizmu, monitoruje się różne aminokwasy.

- *Profil aminokwasów w „suchej” kropli krwi metodą MS/MS (tandemowej spektrometrii mas) jest analizą ilościową, stosowaną w badaniach przesiewowych noworodków, ale też w skriningu selektywnym; tzn. wykonywaną u osób z klinicznym podejrzeniem wrodzonych wad metabolizmu. W Polsce oznaczamy 15 różnych aminokwasów w tej analizie. Procedura przygotowania próbki jest względnie krótka i prosta. Materiał do badań (sucha kropla krwi na bibule) jest łatwy w przechowywaniu i transporcie (KŚOZ, Diagnostyka 2016).*
- *Profil kwasów organicznych w moczu badany metodą GC/MS (gazowej spektrometrii mas) zawiera bardzo różne metabolity, które wynikają zarówno z metabolizmu endogennego, tj. z choroby, ale też z diety pacjenta, a także z leków, które otrzymuje. Wariantów takich profili jest bardzo dużo, a u tego samego pacjenta badania te pobierane za każdym razem mogą być różne. Potencjalnie analizą tą można wykryć lub zasugerować wrodzone zaburzenia metabolizmu z różnych szlaków: aminokwasów,  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych czy puryn/pirymidyn (KŚOZ, Diagnostyka 2016).*

*Na podstawie profilu kwasów organicznych można diagnozować acydurie (kwasice metaboliczne), które charakteryzują się akumulacją metabolitów, które nie są obecne lub występują w niewielkiej ilości w warunkach fizjologicznych. Interpretacja profilu kwasów organicznych powinna opierać się na ogólnym wzorcu metabolitów obecnych w moczu w nieprawidłowych ilościach, a nie na indywidualnych nieprawidłowościach (Gallagher 2018).*

*Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu, aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi*

*Badanie profilu aminokwasów pozwala na ilościowe i jakościowe oznaczenie 26 aminokwasów (alaniny, argininy, asparaginy, beta-alaniny, cytruliny, fenyloalaniny, glicyny, glutaminy, histydy, homoargininy, izoleucyny, kwasu asparaginowego, kwasu gamma-aminomastłowego (GABA), kwas glutaminowego, leucyny, lizyny, metioniny, ornityny, proliny, sarkozyny, seryny, tauryny, treoniny, tryptofanu, tyrozyny i waliny) w wybranym materiale biologicznym (np. osoczu, surowicy, suchej kropli krwi czy w moczu). Oznaczenie wykonywane jest metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) i wykorzystywane jest w diagnostyce i monitorowaniu wielu chorób metabolicznych (m.in. acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej).*

*Oznaczenie aminokwasów rozgałęzionych (leucyny, izoleucyny i waliny) jest wykorzystywane m.in. w monitorowaniu stanu pacjentów z chorobą syropu*

klonowego. Oznaczenie w suchej kropli krwi można wykonać przy użyciu m.in. chromatografii cieczowej – tandemowej spektrometrii mas (LC-MS/MS)

### Profil acylokarnityn w „suchej” kropli krwi

Acylokarnityny są produktami pośrednimi metabolizmu oksydacyjnego, które składają się z grupy acylowej estryfikowanej do cząsteczki karnityny. Pacjenci z defektami katabolizmu aminokwasów rozgałęzionych lub dziedzicznymi zaburzeniami metabolizmu kwasów tłuszczowych gromadzą specyficzne dla choroby acylokarnityny w płynach ustrojowych. Ilościowa metoda oznaczania profilu acylokarnityn w „suchej kropli krwi” jest metodą laboratoryjną pozwalającą na diagnostykę i różnicowanie chorób metabolicznych np. rozróżnienie acydurii propionowej od metylomalonowej. Poza wrodzonymi wadami metabolizmu, nieprawidłowe profile acylokarnityn mogą być także efektem innych stanów klinicznych lub sposobu odżywiania, np. dysfunkcji wątroby lub stosowania diety ketogennej czy przedłużonego głodzenia. (Longo 2022)

Oznaczenie profilu acylokarnityn pozwala na ilościowe i jakościowe oznaczenie m.in. C2 (acetylokarnityny), C3 (propionylokarnityny), C3DC (malonylokarnityny), C4 (butyrylokarnityny/ izobutyrylokarnityny), C4-OH (3-hydroksybutyrylokarnityny/ 3-hydroksyizobutyrylokarnityny), C4DC (metylomalonoylokarnityny/ bursztynylokarnityny), C5:1 (tigloilokarnityny/ metylokrotonoylokarnityny), C5 (izowalerylokarnityny/ walerylokarnityny/ 2-metylobutyrylokarnityny/ piwalolilokarnityny), C5-OH (3-hydroksyizowalerylokarnityny/ 2-metylo-3-hydroksybutyrylokarnityny), C5DC (glutarylokarnityny), C6 (heksanoilokarnityny), C6DC (adypilokarnityny/ metyloglutarylokarnityny), C8 (oktanoilokarnityny), C10:2 (dekadienoilokarnityny), C10 (dekanoilokarnityny), C12 (dodekanoilokarnityny), C14 (mirystoilokarnityny), C14:1 (tetradekenoilokarnityny), C16 (palmitoilokarnityny), C16-OH (3-hydroksypalmitoilokarnityny), C18:1 (oleilokarnityny), C18 (stearoilokarnityny), C18-OH (3-hydroksystearoilokarnityny). (DP 2024)

### Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS.

Analiza profilu kwasów organicznych (OAP ang. organic acid profile) umożliwia identyfikację wrodzonych wad metabolizmu (np. kwasicy izowaleryanowej, kwasicy metylomalonowej, kwasicy propionowej) oraz innych chorób poprzez detekcję specyficznych dla nich, obecnych w moczu patologicznych metabolitów. Badanie wykonywane jest metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC/MS). Na podstawie analizy uzyskanego chromatogramu, można ocenić względne stężenia kilkuset związków



organicznych, m.in.: metabolitów glikolizy (kwas mlekowy, kwas pirogronowy), metabolitów cyklu kwasu cytrynowego (kwas cytrynowy, kwas 2-ketoglutarowy, kwas bursztynowy, kwas jabłkowy, kwas fumarowy), produktów metabolizmu białek czy metabolitów pirymidyn (uracyl, dihydrouracyl, tymina, dihydrotymina). (Masdiag 2024)

#### *Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi*

*Bursztynyloaceton i jego pochodne powstają w wyniku deficytu enzymu hydrolazy fumaryloacetoacetanu (PAH), który katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny. Jego brak prowadzi do powstania alternatywnych metabolitów powodujących uszkodzenie wątroby, nerek i obwodowego układu nerwowego. Oznaczenie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi jest jednym z badań diagnostycznych pozwalających na m.in. diagnozę oraz monitorowanie przebiegu choroby. (AOTMiT 2015)*

#### *Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi*

*Homocysteina to aminokwas powstający z przemian chemicznych naturalnie występującego w organizmie człowieka aminokwasu pochodzenia zwierzęcego – metioniny. Ma on działanie aterogenne oraz wykazuje aktywność prozakrzepową. Upośledzony metabolizm homocysteiny prowadzi do podwyższenia jej stężenia we krwi (hiperhomocysteinemi), co skutkuje nadprodukcją wolnych rodników, indukowanym stresem oksydacyjnym, zaburzeniami w funkcjonowaniu mitochondriów, ogólnoustrojowym stanem zapalnym i zwiększonym ryzykiem rozwoju wielu chorób (m.in. miażdżycy, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego, zdarzeń zakrzepowych, rozwoju i progresji raka, osteoporozy, chorób neurodegeneracyjnych). Analizę ilościową homocysteiny w „suchej” kropli krwi można wykonać metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). (Kapturkiewicz 2024, Koklesova 2021)*

*Kwas metylomalonowy (MMA) jest produktem ubocznym szlaku metabolizmu propionianów, w którym aminokwasy rozgałęzione, kwasy tłuszczowe i cholesterol są katabolizowane do propionylo-CoA w mitochondriach. Propionylo-CoA jest następnie przekształcany w D-metylomalonoylo-CoA przez karboksylazę propionylo-CoA. Witamina B12 jest m.in. kofaktorem mutazy metylomalonylo-CoA przekształcającej go w sukcylo-CoA. Upośledzenie aktywności tego enzymu w następstwie niedoboru witaminy B12 powoduje konwersję metylomalonylo-CoA do kwasu metylomalonowego (MMA) i zwiększenie jego stężenia we krwi. MMA stanowi swoisty marker odzwierciedlający zaopatrzenie organizmu w witaminę B12 z czułością większą*

niż jej stężenie w surowicy. Ponad to oznaczenie stężenia kwasu metylomalowego wykorzystuje się m.in. w diagnostyce różnicowej acydurii propionowej od metylomalonowej. (Tejero 2023, Szmydki-Baran 2024)

Kwas metylocytrynowy (MCA) jest kwasem trikarboksylowym pochodzącym z kondensacji propionilo-koenzymu A (CoA) z kwasem szczawiooctowym, półproduktem cyklu Krebsa, przez enzym syntazę cytrynianową. MCA jest inhibitorem utleniania glutaminianu (hamuje aktywność dehydrogenazy glutaminianu) oraz zaburza homeostazę energetyczną mitochondriów. Jest on wykorzystywany jako biomarker do diagnozowania i monitorowania dziedzicznych chorób metabolizmu kwasu propionowego. Akumulację kwasu 2-metylocytrynowego w osoczu obserwuje się w kwasicach metylomalonowych i propionowych, które klinicznie charakteryzują się ciężkimi objawami neurologicznymi. Wyższe poziomy MCA obserwuje się u pacjentów z ciężkim fenotypem i znaczącymi długotrwałymi powikłaniami, ponadto poziomy MCA są na ogół wyższe u pacjentów z acydurią propionową niż z metylomalonową. (Longo 2022)

#### *Pteryny w moczu*

Pteryny są niskocząsteczkowymi związkami heterocyklicznymi szeroko rozpowszechnionymi w organizmach żywych, głównie jako zredukowane koenzymy. Utlenione pteryny występują w organizmach żywych głównie jako produkty utleniania tetra- i dihydropteryny i są stosowane w medycynie jako markery stresu oksydacyjnego, fenyloketonurii, stanów zapalnych i aktywacji układu odpornościowego, chorób sercowo-naczyniowych, syntezy neuroprzekazników i nowotworów. Najczęstszymi metodami analitycznymi oznaczania pterydiny są wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC), elektroforeza kapilarna i test immunoenzymatyczny (ELISA). HPLC może być stosowany wraz ze spektrofotometrią, fluorescencją, detekcją elektrochemiczną lub spektrometrią mas. Konkretnymi płynami biologicznymi używanymi do oznaczania pterydiny są surowica krwi, mocz i płyn mózgowo-rdzeniowy. (Buglak 2022)

Proponowane świadczenie gwarantowane polega na utworzeniu osobnego produktu kontraktowego (rozliczeniowego) w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej typu wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu WWM uwzględniającego następujące badania diagnostyczne:

1. Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9;
2. Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu - brak kodu ICD-9;
3. Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9;

4. *Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS - brak ICD-9;*
5. *Bursztyniloaceton w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9;*
6. *Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9;*
7. *Pteryny w moczu - brak kodu ICD-9.*

*Powyższe badania zgodnie z aktualną wiedzą medyczną są niezbędnym elementem diagnostyki różnicowej WWM i obejmują łącznie 32 wskazania:*

1. *E71.1 Acyduria metylomalonowa*
2. *brak elementem kodu ICD-10 Defekty kobalaminozależne*
3. *E71.1 Acyduria propionowa*
4. *E71.1 Acyduria izowalerianowa*
5. *E72.3 Acyduria glutarowa typu I*
6. *brak kodu ICD-10 Acyduria glutarowa typu II*
7. *E71.0 Choroba syropu klonowego*
8. *E70.2 Tyrozynergemia typu I*
9. *E70.2 Tyrozynergemia typu II*
10. *E70.2 Tyrozynergemia typu III*
11. *E70.2 Alkaptonuria*
12. *brak kodu ICD-10 Defekt transportu karnityny*
13. *brak kodu ICD-10 Deficyt CPT1*
14. *brak kodu ICD-10 Deficyt CACT*
15. *brak kodu ICD-10 Deficyt CPT2*
16. *brak kodu ICD-10 Deficyt VLCAD*
17. *brak kodu ICD-10 Deficyt LCHAD*
18. *brak kodu ICD-10 Deficyt MCAD*
19. *brak kodu ICD-10 Deficyt SCAD*
20. *brak kodu ICD-10 Deficyt MADD*
21. *brak kodu ICD-10 3-metylokrotonyloglicynuria brak kodu ICD-10*
22. *brak kodu ICD-10 Deficyt OTC*
23. *E72.2 Deficyt syntetazy argininobursztynianowej*
24. *E72.2 Deficyt liazy argininobursztynianowej*
25. *E72.2 Deficyt arginazy*
26. *brak kodu ICD-10 Deficyt NAGS*
27. *brak kodu ICD-10 Deficyt CPS1*
28. *brak kodu ICD-10 Cytrulinemia typu II*
29. *E70.1 Hiperfenyloalaninemia*
30. *E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych*
31. *E88.8 Inne określone wrodzone wady metabolizmu*
32. *E88.9 Inne nieokreślone wrodzone wady metabolizmu.*

### Dowody naukowe

*Stanowiska ekspertów krajowych oraz wytyczne dotyczące chorób takich jak: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa (Forny 2020, EMID 2014), defekty kobalaminozależne (Huemer 2017), acyduria izowalerianowa (EMID 2014), acyduria glutarowa typu I (Boy 2022, EMID 2014), deficyt MAD (syn. acyduria glutarowa typu II) MHP 2022, ACMG 2022), choroba syropu klonowego (BIMDG 2018), tyrozynergia typu I (Chinsky 2017), deficyt VLCAD (VLCAD 2020), deficyt SCAD (G2M 2021), deficyt OTC (EMID 2014), deficyt NAGS (EMID 2014), deficyt CPS1 (EMID 2014, Heberle 2019), hiperfenyloalaninemia (Sprosen 2017) potwierdzają zasadność wykonywania przedmiotowych badań zalecanych w procesie diagnostyki różnicowej wad metabolicznych lub monitorowania leczenia pacjentów z już zdiagnozowanymi chorobami metabolicznymi.*

### Problem ekonomiczny

*Na podstawie przedłożonej Radzie analizy dokonanej przez Agencję oraz oceny Konsultanta Krajowego, wielkość populacji nowych zachorowań na WWM w Polsce szacuje się na 220 przypadków rocznie, natomiast całą populację pacjentów z WWM pozostających w leczeniu przewlekłym na 2500 osób. Konsultant Krajowy szacuje ogółem liczbę wymienionych badań wykonywanych w ciągu roku średnio ponad 10000, z uwzględnieniem potrzeb diagnostyki nowych przypadków oraz monitorowania leczonych przewlekle.*

*Koszty diagnostyki WWM przedłożona analiza AOTMiT szacuje na poziomie od 1,1 mln zł do 1,4 mln zł (w wariacie minimalnym i maksymalnym) w pierwszym roku oraz na poziomie od 1,2 mln zł do 1,5 mln zł w drugim roku analizy. Koszty monitorowania WWM oszacowano na poziomie od 1,4 mln zł do 13,0 mln zł (wariant minimalny i wariant maksymalny) w pierwszym roku oraz na poziomie od 1,5 mln zł do 14,3 mln zł w drugim roku analizy.*

*Sumarycznie, w wariacie najbardziej prawdopodobnym, łączne koszty diagnostyki oraz monitorowania WWM oszacowano na 8,1 mln zł w pierwszym roku i 8,9 mln zł w drugim roku analizy. Agencja nie przedłożyła Radzie analizy możliwych oszczędności wynikających z redukcji liczby hospitalizacji diagnostycznych wobec spodziewanego przeniesienia ciężaru diagnostycznego z oddziałów szpitalnych do poradni specjalistycznych. Zagwarantowanie ocenianych badań w ramach AOS i tym samym ograniczenie liczebności pacjentów diagnozowanych i monitorowanych w ramach leczenia szpitalnego może wpłynąć na zmniejszenie kosztów całkowitych diagnostyki i leczenia pacjentów z WWM.*

### Główne argumenty decyzji

*Mając na uwadze korzyści wynikające ze zmniejszenia liczby hospitalizacji w celach diagnostycznych oraz zwiększenie dostępności do świadczeń, Rada postuluje zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego w ramach świadczeń porada specjalistyczna – rzadkie wrodzone wady metabolizmu u dzieci, a także porada specjalistyczna – choroby metaboliczne.*

### Uwaga Rady

*Konieczne jest dokonanie precyzyjnej wyceny każdego z proponowanych siedmiu badań diagnostycznych i utworzenia osobnych produktów kontraktowych do sumowania ograniczonych do wykorzystania w ramach sugerowanych wyżej zakresów świadczeń gwarantowanych.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu analitycznego nr: WS.420.2.2024 „Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu”, data ukończenia: 10.04.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 31/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Petinimid,  
Petnidan Saft we wskazaniach: padaczka lekooporna (w tym  
padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań  
we śnie wolnofalowym**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leków:*

- *Petinimid, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml,*
- *Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml,*

*we wskazaniach: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym.*

**Uzasadnienie**

**Problem decyzyjny**

*Produkty lecznicze Petinimid i Petnidan Saft w postaci syropu nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, natomiast są dopuszczone do obrotu na terytorium Niemiec. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia mają zostać sprowadzone z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Wskazanie padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) mieści się w zakresie wskazań zarejestrowanych, natomiast wskazanie zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym jest wskazaniem pozarejestrowanym.*

*Rada uznała, że obecne opracowanie AOTMiT stanowi aneks do opracowań nr OT.4311.15.2017 oraz OT.4211.3.2021 w zakresie wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), poszerzony o dane dotyczące wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym. Na podstawie ww. opracowań wydano już pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 91/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. (nr w BIP 195/2017), a także pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2021 z dnia 15 lutego 2021 r. oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 21/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. (nr w BIP 3/2021), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację*

w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Petnidan Saft, ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml; Petinimid, ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml; Zarontin, ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

W przypadku wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie: istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej; istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych, ale do dnia zakończenia prac nad uchwałą - nie otrzymano żadnego stanowiska eksperckiego.

### Dowody naukowe

Zgodnie z definicją padaczki lekoopornej zaproponowaną przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ILAE, ang. International League Against Epilepsy), której definicję rekomenduje Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) jest to „nieskuteczność w uzyskaniu trwałej remisji napadów dwóch adekwatnych, tolerowanych oraz odpowiednio wybranych i zastosowanych metod farmakologicznego leczenia padaczki (w postaci monoterapii lub leczenia połączonego)”. Padaczkę lekooporną rozpoznaje się, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej z zastosowaniem leków dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych, nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii uzupełniającej, przeważnie w politerapii.

W odniesieniu do poprzednich raportów Agencji OT.4311.15.2017 oraz OT.4211.3.2021 w przeglądzie rekomendacji klinicznych włączono wytyczne opublikowane w latach 2021-2024. Odnaleziono pięć dokumentów: polskie wytyczne PTN 2022, brytyjskie NICE 2022, szkockie SIGN 2021, francuskie PNDS 2021 oraz kanadyjskie Ontario 2023.

Według Rekomendacji Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji leków w Polsce w przypadku padaczki z napadami nieświadomości terapię podstawową (monoterapia lub terapia dodana) stanowią: etosuksymid, lamotrygina, lewetyracetam, topiramát, walproinian. Wybór leku zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta. Terapia uzupełniająca: klobazam, klonazepam. W przypadku dziecięcej i młodzieńczej

padaczki z napadami nieświadomości - etosuksymid jest lekiem pierwszego wyboru.

Etosuksymid jest zalecany w leczeniu napadów nieświadomości (w tym dziecięcej i młodzieńczej padaczki z napadami nieświadomości) oraz w leczeniu zespołu ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym przez wszystkie odnalezione wytyczne odnoszące się do tych wskazań.

W ramach zaktualizowanego przeglądu stwierdzono, że w wypadku wskazania - padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) aktualizacja dowodów naukowych nie zmienia wniosków przedstawionych w poprzednich raportach Agencji OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017. W aktualizacjach przeglądu systematycznego Cochrane Brigo 2017, tj. publikacjach Brigo 2019 jak i Brigo 2021, autorzy wskazali, że nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych, wobec czego wnioski pozostają takie same jak w przeglądzie z 2017 roku. Pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, etosuksymid stanowi optymalną początkową monoterapię u dzieci i młodzieży w leczeniu napadów nieświadomości.

Aktualne pozostają ograniczenia analizy klinicznej wskazane w raportach OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017, w tym ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. W przeglądzie systematycznym Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących stosowania etosuksymidu w padaczce z napadami nieświadomości, większość obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych.

W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym, odnalezione dowody naukowe, tj. przegląd systematyczny CReER 2021 i badanie retrospektywne Shibata 2024 wydają się potwierdzać, że zastosowanie etosuksymidu w monoterapii lub skojarzeniu może być skuteczne u znacznej części tych pacjentów i przynieść poprawę po pogorszeniu stanu pacjenta na skutek wcześniejszego zastosowania innych leków. Należy jednak zwrócić uwagę na niską jakość dowodów naukowych włączonych do przeglądu CReER 2021, w tym na brak badań z grupą kontrolną.

### Problem ekonomiczny

Rada Przejrzystości na podstawie pisma z Ministerstwa Zdrowia znak PLD.45340.19.2024.2.KB z dnia 04.03.2024 r. otrzymała dane dotyczące importu docelowego oraz liczby wydanych zgód na refundację leków zawierających etosuksymid: Petnidan Saft oraz Petinimid we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

Z otrzymanych danych zaczerpnięto, że w 2023 r. w ww. wskazaniach w ramach importu docelowego wydano 38 zgód na refundację produktu leczniczego



*Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 28 pacjentów na łączną liczbę 436 opakowań oraz 114 zgód na refundację produktu leczniczego Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 71 pacjentów na łączną liczbę 1062 opakowań (w piśmie MZ nie podano informacji o kwocie, na jaką wydano zgody na refundację).*

*Wg danych udostępnionych przez MZ cena produktu leczniczego Petinimid, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml wynosi 78,32 PLN za 1 butelkę 250 ml, zaś produktu leczniczego Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml - 155,93 PLN za 1 butelkę 250 ml.*

*Z perspektywy płatnika publicznego koszt jednego opakowania leku Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) wynosi ok. 87,45 PLN, natomiast leku Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) 169,03 PLN.*

*Rada Przejrzystości działając na podstawie raportu AOTMiT, w którym przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet przyjęła pozytywną decyzję refundacyjną dla leków Petnidan Saft i Petinimid we wskazaniach: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym. Do określenia populacji docelowej skorzystano z danych przekazanych przez MZ dotyczących liczby wydanych zgód na refundację leków zawierających etosuksymid w ramach procedury importu docelowego: (Petnidan Saft oraz Petinimid) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka z napadami nieświadomości. Wg tych danych w 2023 roku produkt leczniczy Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) sfinansowano dla 28 pacjentów, natomiast produkt Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 71 pacjentów.*

*W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym, oszacowanie populacji nie było możliwe ze względu na brak danych. Według informacji zawartych w piśmie znak PLD.45340.19.2024.4.KB „dotychczas został złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Petinimid w ramach importu docelowego we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym”. Biorąc pod uwagę, że wskazanie to należy do chorób rzadkich, wdaje się, że wnioski o sprowadzenie etosuksymidu w postaci syropu w ramach importu docelowego będą dotyczyć pojedynczych pacjentów.*

*Rada Przejrzystości działając na podstawie raportu AOTMiT, przyjęła oszacowania populacji poprzez sumę liczby pacjentów, dla których w 2023 r. sfinansowano leki we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) z liczbą pacjentów ubiegających się o refundację we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym (aktualnie 1 pacjent). Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż pozytywna decyzja o refundacji w ramach importu docelowego leków Petnidan Saft oraz Petinimid w postaci syropu i przyjęciu założenia, że populacja docelowa dla wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami*

nieświadomości) będzie analogiczna do 2023 roku, roczne koszty finansowania leczenia w tym wskazaniu wyniosą łącznie 99 pacjentów, co stanowi koszt ok. 217,6 tys. zł przy założeniu uśrednionego dawkowania wynikającego z danych przekazanych przez MZ oraz ok. 419 tys. zł przy założeniu dawkowania wg ChPL. Roczny koszty finansowania leczenia etosuksymidem w postaci syropu we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym 1 pacjenta wyniosą ok. 2,5 tys. zł w przypadku produktu leczniczego Petinimid, natomiast ok. 4,9 tys. zł w przypadku produktu leczniczego Petnidan Saft (aktualnie złożony wniosek dotyczy produktu Petinimid).

### Główne argumenty decyzji

- W przypadku wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) aktualizacja dowodów naukowych nie zmienia wniosków przedstawionych w poprzednich raportach Agencji OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017. W aktualizacjach przeglądu systematycznego Cochrane Brigo 2017, tj. publikacjach Brigo 2019 jak i Brigo 2021, autorzy wskazali, że nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych, wobec czego wnioski pozostają takie same jak w przeglądzie z 2017 roku. Pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, etosuksymid stanowi optymalną początkową monoterapię u dzieci i młodzieży w leczeniu napadów nieświadomości.
- Aktualne pozostają ograniczenia analizy klinicznej wskazane w raportach OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017, w tym ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. W przeglądzie systematycznym Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących stosowania etosuksymidu w padaczce z napadami nieświadomości, większość obejmowała pacjentów nowo zdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych.
- W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym, odnalezione dowody naukowe, tj. przegląd systematyczny CReER 2021 i badanie retrospektywne Shibata 2024 wydają się potwierdzać, że zastosowanie etosuksymidu w monoterapii lub skojarzeniu może być skuteczne u znacznej części tych pacjentów i przynieść poprawę po pogorszeniu stanu pacjenta na skutek wcześniejszego zastosowania innych leków. Należy jednak zwrócić uwagę na niską jakość dowodów naukowych włączonych do przeglądu CReER 2021, w tym na brak badań z grupą kontrolną.

- *Z uwagi na nieliczną populację pacjentów obciążenie dla płatnika publicznego nie będzie znaczące.*

**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 2024 r., poz. 146) 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.5.2024; „Petinimid (etosuksymid), syrop 50 mg/ml, Petnidan Saft (etosuksymid), syrop 50 mg/ml we wskazaniach: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym” data ukończenia 12 kwietnia 2024 r. stanowiącego aneks do opracowań nr: OT.4211.3.2021, OT.4311.15.2017.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 47/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną pembrolizumabum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających pembrolizumabum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, opisanych w programie lekowym B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD- 10: C43)”.*

### Uzasadnienie

*W aktualnie obowiązującym programie lekowym B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD- 10: C43)” nie ma możliwości zastosowania leczenia neoadjuwantowego. Opiniowana zmiana polega na wprowadzeniu do programu możliwości zastosowania pembrolizumabu w leczeniu neoadjuwantnym czerniaka w stopniu zaawansowania IIIB, IIIC, IIID.*

*Zalecenia do zastosowania neoadjuwantowej terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu, znajdują się w wytycznych: NCCN 2024, ASCO 2023 i SITC 2023. W wytycznych ESMO 2023 jedynie wymienia się możliwe zastosowania terapii neoadjuwantowej w ramach prowadzonych badań klinicznych, w wytycznych Garbe 2022 wspomina się o prowadzonych badaniach klinicznych, oceniających skuteczność stosowania terapii neoadjuwantowej. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2022 również w swoich wytycznych praktyki klinicznej wskazało na trwające badania nad zastosowaniem systemowego leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) w grupie chorych na czerniaki z klinicznymi przerzutami lokoregionalnymi.*

*W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dot. stosowania pembrolizumabu w terapii neoadjuwantowej odnaleziono 1 badanie randomizowane fazy II – SWOG 1801 Patel 2023. Odnaleziono dodatkowo 2 badania, w których stosowano pembrolizumab w ramach leczenia neoadjuwantowego w innym dawkowaniu. Brak badań rzeczywistej praktyki klinicznej.*

Patel 2023 SWOG1801 Badanie randomizowane II fazy, otwarte, wieloośrodkowe (90 ośrodków z USA). Wykonano stratyfikację pod względem stadium choroby (IIIB, IIIC, IIID lub IV) i poziomu dehydrogenazy mleczanowej.

Do grupy neoadjuwantowo-adjuwantowej (NEOAJ) przydzielono 154 pacjentów, a do grupy adjuwantowej (AJ) 159 pacjentów. W grupie NEOAJ: podawano 3 dawki 200 mg neoadjuwantowego pembrolizumabu, następnie przeprowadzono zabieg chirurgiczny i kontynuowano 15 dawek 200 mg adjuwantowego pembrolizumabu (grupa neoadjuwantowo-adjuwantowa). Założono, że odstęp między ostatnią dawką neoadjuwantowego pembrolizumabu a operacją nie będzie dłuższy niż 5 tygodni.

W grupie AJ: najpierw przeprowadzono operację, a następnie podawano adjuwantowy pembrolizumab (200 mg dożylnie co 3 tygodnie przez łącznie 18 dawek) przez ok. 1 rok lub do nawrotu choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych działań toksycznych (grupa adjuwantowa).

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,7 miesiąca. Odnotowano 105 przypadków wystąpienia zdarzeń (nawrót, progresja choroby lub zgon) (38 w grupie NEOAJ i 67 w grupie stosującej AJ). Przeżycie wolne od zdarzeń było dłuższe w grupie NEOAJ, niż w grupie AJ ( $p=0,004$ ). EFS po 2 latach wyniósł 72% (95% CI: 64-80) w grupie NEOAJ, a w grupie AJ 49% (95%CI: 41- 59). W momencie odcięcia danych, stwierdzono 14 zgonów w grupie NEOAJ oraz 22 zgony w grupie AJ.

W grupie NEOAJ, 50 pacjentów ukończyło wszystkie cykle terapii adjuwantowej i u żadnego z nich nie odnotowano późniejszego nawrotu choroby. W grupie AJ, 38 pacjentów ukończyło wszystkie cykle leczenia adjuwantowego i u 4 z nich (11%) wystąpił późniejszy nawrót choroby.

**Bezpieczeństwo:**

Spośród 152 pacjentów w grupie NEOAJ, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu, dla których dostępne były dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, u 11 (7%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4. (uznane przez badaczy za związane ze stosowaniem pembrolizumabu). Wśród 127 pacjentów, którzy przeszli operację po leczeniu neoadjuwantowym, dla których dostępne były dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, u 9 (7%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4. (uznane przez badaczy za związane z zabiegiem chirurgicznym).

Wśród 141 pacjentów z grupy AJ, którzy przeszli operację, dla których dostępne były dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, u 5 (4%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. (uznane przez badaczy za związane z operacją). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych stopnia 4. lub wyższego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego podczas leczenia adjuwantowego była podobna w obu grupach (12% w grupie NEOAJ

*i 14% w grupie ADJ). W żadnej z badanych grup nie zaobserwowano nowych objawów toksycznego działania pembrolizumabu, jak również nie odnotowano zgonów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu.*

*Wyniki badania SWOG1801 wskazują, że czas podania inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitor, ICI) w stosunku do zabiegu chirurgicznego może mieć duży wpływ na pacjenta, mimo że w obu grupach badawczych zastosowano tą samą substancję leczniczą. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń po 2 latach był o 23 punkty procentowe wyższy wśród chorych na czerniaka w stopniu III-IV, którzy otrzymali neoadjuwantowy pembrolizumab, a następnie adjuwantowy pembrolizumab, niż wśród chorych, którzy otrzymali sam adjuwantowy pembrolizumab. W grupie NEOADJ progresja choroby lub objawy toksyczne, skutkujące niemożnością poddania się operacji, wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów. Korzyści ze stosowania leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem obserwowano we wszystkich podgrupach. Nie zostały jednak wyciągnięte wnioski dot. niektórych odrębnych podgrup. W badaniu wzięło udział 9 chorych na akralnego czerniaka i 4 chorych na czerniaka błony śluzowej, w związku z czym nie było możliwe stwierdzenie czy korzyści ze stosowania pembrolizumabu w neoadjuwancie byłyby różne dla tych podtypów czerniaka.*

*Wprowadzenie do refundacji możliwości zastosowania pembrolizumabu w ramach terapii neoadjuwantowej nie powinno spowodować wzrostu obciążenia na budżet płatnika publicznego, ponieważ suma podań pembrolizumabu nie zmienia się - czas terapii pembrolizumabem nie może być dłuższy niż 52 tygodnie. Zarówno w ramach wnioskowanej terapii neoadjuwantowej, jak i w ramach już refundowanej terapii adjuwantowej, refundowane jest podanie takiej samej ilości leku – 18 dawek po 200 mg pembrolizumabu.*

*Podsumowując, biorąc pod uwagę całość dostępnych danych oraz wytyczne kliniczne, Rada uznaje za niezasadne na tym etapie i w tym trybie dokonanie zmian w obowiązującym programie lekowym B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD- 10: C43)”. Terapia neoadjuwantowa jest obecnie nowym, badanym i przynoszącym obiecujące wyniki podejściem jednak z uwagi na nieliczne publikacje i fakt iż główne badanie jest w toku zdecydowano jak na wstępie.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych

ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem (nazwa i numer opracowania; tytuł opracowania – np. opracowania nr: OT.422.1.10.2024; »Opracowanie dotyczące zastosowania pembrolizumabu we wskazaniach pozarejestacyjnych, opisanych w projekcie programu lekowego: „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)“«; data ukończenia: 11 kwietnia 2024 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 48/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne levodopum + benserazidum, levodopum + carbidopum we wskazaniach pozarejestacyjnych: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny.*

### Uzasadnienie

*Dystonia polega na przetrwałych, powtarzających się skurczach mięśni powodujących skręcające ruchy różnych części ciała lub nieprawidłową postawę. Dystonia może obejmować wszystkie mięśnie szkieletowe, w tym mięśnie kończyn, mięśnie osiowe i mięśnie unerwiane przez nerwy czaszkowe.*

*Dystonia wrażliwa na lewodopę jest uwarunkowana genetycznie i jest chorobą rzadką. Dziedziczona zwykle w sposób autosomalnie dominujący. Mutacja dotyczy genu dla GTP-cyklohydroksylazy I, powoduje spadek stężenia tetrahydrobiopteryny – kofaktora hydroksylazy tyrozynowej. Znacznie rzadziej choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Mutacja dotyczy wówczas genu dla hydroksylazy tyrozyny. Wymienione enzymy uczestniczą w procesie syntezy dopaminy.*

*Lewodopa stosowana jest głównie w chorobie Parkinsona. Lek jest bezpośrednim prekursorem w biosyntezie dopaminy. Benserazyd oraz karbidopa są inhibitorami dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, w krążeniu obwodowym zapobiegają metabolizmowi lewodopy do dopaminy zwiększając ilość lewodopy docierającej do mózgu. Dzięki temu możliwe jest stosowanie mniejszych dawek*



*lewodopy i ograniczenie nasilenia działań niepożądanych wywoływanych syntetyzowaną obwodowo dopaminą.*

*Nie odnaleziono jakichkolwiek nowo opublikowanych badań oceniających skuteczność lewodopy w przedmiotowych wskazaniach. Wyniki wcześniejszych analiz Agencji (OT.4221.26.2021, OT.4221.22.2018, AOTM-RK-434-18/2013) wskazują m.in. na to, że z uwagi na rzadkie występowanie przedmiotowych wskazań (tj. dystonii wrażliwej na lewodopę, niedoboru hydroksylazy tyrozyny) dostępne dowody naukowe są nieliczne i obejmują głównie serie przypadków lub opisy pojedynczych przypadków. Największe opublikowane dotychczas badanie obejmowało 20 pacjentów (jednoramienne, retrospektywne, Hwang 2001). Pacjenci leczeni lewodopą dobrze reagowali na leczenie, nawet w bardzo długim okresie obserwacji (dla niektórych pacjentów okres obserwacji wyniósł 25 lat). Łagodne dyskinezy wystąpiły u ok. 20% pacjentów i ustępowały po zmniejszeniu dawki lewodopy przy zachowaniu odpowiedzi na leczenie.*

*Próba leczenia lewodopą ma znaczenie diagnostyczne, poprawa w odpowiedzi na małą dawkę (50–300 mg/d), przemawia za rozpoznaniem dystonii reagującej na lewodopę. Lewodopa jest leczeniem z wyboru w przypadku pacjentów cierpiących na dystonię reagującą na lewodopę. Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych na stosowanie tego leku w innych postaciach dystonii. Przeciętna dawka podtrzymująca wynosi dwa lub trzy razy dziennie po 100 mg lewodopy w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy dopa.*

*Zbyt późne lub nieprawidłowe rozpoznanie i nierozpoczęcie prawidłowego leczenia prowadzi do kalectwa związanego z nasilonymi ruchami dystonicznymi oraz deformacjami układu kostnego. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie prawidłowego leczenia pozwala na wyleczenie większości objawów, i może uchronić chorego przed kalectwem, związanym z nasilonymi ruchami dystonicznymi oraz deformacją układu kostnego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą dyskinezy, w tym przypominające płasawicę, dystonie i inne ruchy mimowolne oraz nudności. Drgania mięśni i kurcz powiek mogą sygnalizować konieczność zmniejszenia dawki leku.*

*Kod ATC: N04 BA02, leki stosowane w chorobie Parkinsona, Lewodopa i inhibitor dekarboksylazy: Lewodopa + benserazyd (produkty lecznicze: Madopar, Xevoben), Lewodopa + karbidopa (produkt leczniczy Nakom).*

*Alternatywę w ocenianych wskazaniach stanowi zwykle brak leczenia, lub leczenie objawowe. Dostępne dane są w większości niewystarczające do ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa innych metod leczenia niż lewodopą (EFNS 2011).*

*Populację docelową oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych na ok. 100 pacjentów rocznie. Przyjmując zapotrzebowanie na leki zgodnie z danymi badań klinicznych oraz średni koszt z perspektywy płatnika publicznego za jedno opakowanie leku na podstawie danych SWIAD-NFZ (53 zł), koszty leczenia pacjentów z przedmiotowymi wskazaniem w Polsce wynoszą ok. 21 tys. zł rocznie.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem (nazwa i numer opracowania; tytuł opracowania – np. opracowania nr: WS.422.11.2024; „ewodopa + benserazyd, Lewodopa + karbidopa we wskazaniu: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny”; data ukończenia opracowania: 11 kwietnia 2024 r., będącego aktualizacją do raportu nr OT.4221.26.2021.



## Opinia Rady Przejrzystości

nr 49/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy.*

### **Uzasadnienie**

*Zasadność finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy i wenlafaksyna we wskazaniu leczenie neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy było oceniane przez Radę Przejrzystości w 2018 r. i 2021 r. Obie opinie Rady były pozytywne. Na potrzeby bieżącego zlecenia dokonano aktualizacji wyszukiwania danych naukowych dla wnioskowanego wskazania.*

### **Wytyczne kliniczne**

*Zgodnie z wytycznymi klinicznymi zidentyfikowanymi w ramach wyszukiwania aktualizacyjnego lamotrygina wymieniana jest jako jeden z leków drugiego rzutu (Borowski 2023, GECSSEN 2023, Chong 2023). Wytyczne DHS 2020 oraz RCSEng 2021 wymieniają lamotryginę jako uzupełnienie terapii podstawowej lub w monoterapii, jeśli leki z pierwszej linii leczenia nie są tolerowane. W wytycznych GECSSEN 2023 walproinian wymieniany jest w grupie innych leków potencjalnie skutecznych w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego po dwóch liniach leczenia ze wskazaniem na jego korzystne działanie w przypadku krótkich cykli leczenia.*

*Według wytycznych DGN 2020 karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina i wenlafaksyna nie są zalecane w przypadku leczenia bólu neuropatycznego, ale w indywidualnych przypadkach można rozważyć ich zastosowanie poza wskazaniem rejestracyjnymi.*

*Nie odnaleziono nowych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Odnaleziono natomiast 2 opracowania wtórne: Do 2021 i Rana 2023, które odwołują się do badań i publikacji opisanych we wcześniejszych raportach Agencji i znanych Radzie podczas wydawania wcześniejszych opinii.*

#### *Analiza ekonomiczna*

*Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że w latach 2019-2022 średnia roczna liczebność wnioskowanej populacji pacjentów, u których zrefundowano produkty zawierające kwas walproinowy, lamotryginę oraz wenlafaksynę (po wykluczeniu pacjentów, u których ww. produkty lecznicze mogły zostać zrefundowane we wskazaniach rejestracyjnych objętych refundacją) wyniosła 675 osób, zaś średni roczny koszt refundacji ww. produktów we wskazanej populacji wyniósł 130 583,46 zł.*

#### *Główne argumenty decyzji*

*Wytyczne dotyczące leczenia neuralgii trójdzielnej wymieniają lamotryginę jako jeden z leków drugiego rzutu. Walproinian wymieniany jest w grupie innych leków potencjalnie skutecznych w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego po dwóch liniach leczenia ze wskazaniem na jego korzystne działanie w przypadku krótkich cykli leczenia. W odnalezionych aktualizacjach dotyczących leczenia neuralgii trójdzielnej nie odniesiono się do wenlafaksyny.*

*Podsumowując, od dnia wydania poprzedniej opinii w roku 2021 nie pojawiły się nowe dowody naukowe uzasadniające zmianę poprzedniej pozytywnej opinii Rady dotyczącej finansowania lamotryginy, wenlafaksyny i kwasu walproinowego w leczeniu neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem (nazwa i numer opracowania; tytuł opracowania nr: WS.422.15.2024 (Aktualizacja do opracowania nr OT.4221.23.2021): „Lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego”; data ukończenia opracowania: 11.04.2024 r.



## Opinia Rady Przejrzystości

nr 50/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxorubicinum liposomanum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną doxorubicinum liposomanum we wskazaniach pozarejestracyjnych:*

- *nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem przeciwwskazań:*

*1) objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);*

*2) dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF < 40%;*

*3) przebyty zawał serca < 6 tygodni;*

*4) udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;*

*5) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;*

*6) niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV);*

*Jednocześnie Rada uznała za niezasadne stosowanie doxorubicinum liposomanum we wskazaniach pozarejestracyjnych, innych niż określone w ChPL, tj.: w nowotworach u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:*

*1) choroba wieńcowa;*

*2) cukrzyca insulinozależna;*

*3) utrwalone migotanie przedsionków;*

*4) arytmia komorowa;*

*5) umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;*

*6) nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;*

*zakwalifikowanych do rozpoznań wg ICD-10, określonych w poniżej:*

- *C81 choroba Hodgkina;*

- o C81.0 przewaga limfocytów;*
  - o C81.1 stwardnienie guzkowe;*
  - o C81.2 mieszanokomórkowa;*
  - o C81.3 zmniejszenie limfocytów;*
  - o C81.7 inna choroba Hodgkina;*
  - o C81.9 choroba Hodgkina, nieokreślona;*
- *C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy);*
  - o C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy;*
  - o C82.1 mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy;*
  - o C82.2 wielkomórkowy, guzkowy;*
  - o C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;*
  - o C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;*
- *C83 chłoniaki nieziarnicze rozlane;*
  - o C83.0 z małych komórek (rozlany);*
  - o C83.1 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany);*
  - o C83.2 mieszany z dużych i małych komórek (rozlany);*
  - o C83.3 wielkomórkowy (rozlany);*
  - o C83.4 immunoblastyczny (rozlany);*
  - o C83.5 limfoblastyczny (rozlany);*
  - o C83.6 niezróżnicowany (rozlany);*
  - o C83.7 guz (chłoniak) Burkitta;*
  - o C83.8 inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych;*
  - o C83.9 rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;*
- *C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T;*
  - o C84.0 ziarniak grzybiasty;*
  - o C84.1 choroba Sezary' ego;*
  - o C84.2 chłoniak strefy T;*
  - o C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny;*
  - o C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T;*
  - o C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T;*
- *C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych;*
  - o C85.0 mięsak limfatyczny;*
  - o C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony;*
  - o C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego;*

o C85.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony.

**Uzasadnienie**

W wyniku aktualizacji (29.01.2024 r.) przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających doxorubicinum w niepegylowanych liposomach (NPLD) w leczeniu nowotworów u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnaleziono dwa badania pierwotne (niskiej jakości, tj. prospektywne badanie kohortowe Arcari 2023 oraz jednoramienne badanie prospektywne open-label Picardi 2022) oraz jeden przegląd systematyczny z metaanalizą – Visco 2021.

Odnalezione badania dotyczyły głównie zastosowania schematu leczenia z NPLD w populacji z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, Arcari 2023 i Visco 2021) lub typem klasycznym chłoniaka Hodgkina (cHL, Picardi 2022). Nie znaleziono więc badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wszystkich wskazań wymienianych w załączniku C.21b do Obwieszczenia MZ. Niemniej jednak wyniki przedmiotowej analizy wskazują, że NPLD dodana do schematu leczenia pacjentów z DLBCL czy cHL może istotnie wpłynąć na wzrost odpowiedzi na leczenie i wskaźników przeżycia w danej populacji, głównie osób starszych z kardiologicznymi czynnikami ryzyka.

W przeglądzie Visco 2021 ustalono, że przeżycie u pacjentów poddanych R-COMP było istotnie statystycznie większe ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z R-CHOP (tj. schematu bez NPLD), a wskaźnik PFS wynosił 77% (95% CI: 70,0%; 83,0%), jednak należy podkreślić, że te wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na metodykę badania. Włączenie NPLD do schematu leczenia R-COMP wiązało się z mniejszą kardiotoxycznością. Dwa inne włączone do analizy badania pierwotne są dowodami niższej jakości, lecz wskazują na bezpieczeństwo i korzyści stosowania NPLD. Wyniki badania Arcari 2023 wykazały, że pomimo większej częstości kardiopatii wyjściowej i nadciśnienia tętniczego w grupie leczonej w schemacie z NPLD, po 3 latach nie zaobserwowano różnic w zakresie przeżycia i występowania kardiotoxyczności w porównaniu z grupą mniej obciążoną schorzeniami kardiologicznymi i poddaną terapii z doksorubicyną w roztworze (R-CHOP). Z kolei w badaniu Picardi 2022 zastosowanie NPLD w schemacie leczenia z wyższą dawką (70 mg/m<sup>2</sup>) nie skutkowało istotną różnicą w zakresie kardiotoxyczności w porównaniu do standardu terapii.

Uwzględnione w analizie badania nie zmieniły wnioskowania w stosunku do poprzedniej aktualizacji opracowania z 2021 r.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.11.2024 „Doxorubicinum liposomanum we wskazaniu: nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych”; data ukończenia: 21.03.2024 r.





Opinia Rady Przejrzystości  
nr 51/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku  
o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń  
pneumokokowych dla mieszkańców Gdyni w wieku od 55 roku życia  
na lata 2024-2025”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla mieszkańców Gdyni w wieku od 55 roku życia na lata 2024-2025”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.*

**Uzasadnienie**

*Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej (PPZ) zaplanowany do realizacji przez Miasto Gdynię, zakładający przeprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom oraz edukacji zdrowotnej wśród osób powyżej 55 r.ż. Program ma być realizowany w latach 2024-2025. Planowane koszty całkowite zostały oszacowane na 226 000 zł. Program ma być finansowany z budżetu Gminy Miasta Gdyni.*

*Streptococcus pneumoniae (pneumokok, dwoinka zapalenia płuc) jest patogenem szeroko rozpowszechnionym w środowisku, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Bakterie przenoszone są drogą kropelkową lub przez kontakt bezpośredni, a źródło zakażenia stanowi nosiciel. Najcięższą postacią zakażenia pneumokokowego jest tzw. inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP). W pojęciu tym mieści się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, sepsa (posocznica) i zapalenie płuc z bakteriami. Nosicielstwo pneumokoków w jamie nosowo-gardłowej jest niezbędne do wystąpienia inwazyjnego zakażenia. Nie u wszystkich osób, które są nosicielami bakterii dochodzi do rozwoju infekcji, jednak osoby te mogą zakażać innych. Rozwój choroby pneumokokowej zależy od zjadliwości serotypu oraz braku swoistych przeciwciał przeciw danemu patogenowi. W ostatnich latach obserwowany jest wzrost liczby zakażeń pneumokokowych. Według danych KOROUN w 2023 r. potwierdzono o 323 (25,7%) przypadków IChP w Polsce więcej niż w roku 2022, natomiast w 2022 r. o 552 (78,8%) więcej w porównaniu do 2021 r. i również więcej niż przed pandemią. Z danych KORUN wynika także, że w 2023 roku za 11% zakażeń w całej populacji odpowiadały pneumokoki wielolekooporne (MDR).*

Celem głównym programu jest zmniejszenie o min. 5% ryzyka zachorowania na choroby wywoływane przez *Streptococcus pneumoniae* (w tym na inwazyjną chorobę pneumokokową) w populacji osób powyżej 55 r.ż., objętych programem, zamieszkujących na terenie Miasta Gdyni poprzez przeprowadzenie skutecznych szczepień przeciw pneumokokom u minimum 600 osób po 55+ r.ż. w latach 2024-2025. Cele szczegółowe programu obejmują: (I) zmniejszenie liczby hospitalizacji o min. 5% z powodu choroby pneumokokowej wśród osób w wieku 55+ będących mieszkańcami Gdyni, poprzez realizację szczepień przeciwko pneumokokom do roku 2025, (II) zmniejszenie liczby wizyt ambulatoryjnych o min. 5% z powodu zapalenia ucha środkowego oraz zapalenia płuc wśród osób w wieku 55+ będących mieszkańcami Gdyni, poprzez realizację szczepień przeciwko pneumokokom do roku 2025 oraz (III) uzyskanie wysokiego poziomu wiedzy w zakresie zakażeń pneumokokowych, zapobiegania zakażeniom pneumokokowym i zachowań prozdrowotnych u co najmniej 60% osób uczestniczących w programie.

Populację docelową programu będą stanowić mieszkańcy Gminy Miasta Gdyni w wieku  $\geq 55$  lat. Wnioskodawca zaznaczył, że „biorąc pod uwagę możliwości budżetowe samorządu i dostęp osób 65+ z określonymi schorzeniami do refundowanych szczepień przeciwko pneumokokom, jako odbiorcy w pierwszej kolejności będą wskazane osoby w wieku 55-64, z grupy ryzyka wystąpienia choroby pneumokokowej, które mają przynajmniej jedną chorobę przewlekłą, zwiększającą ryzyko ciężkiego przebiegu tej infekcji i poważnych jej powikłań – wskazania chorobowe tożsame jak w przypadku refundacji dla osób 65+” oraz że „w przypadku pozostania niewykorzystanych szczepionek do programu włączone zostaną wszystkie osoby 55+, bez konieczności wskazania obciążenia chorobami”.

Proponowany program podejmuje ważny problem zdrowotny w zakresie profilaktyki inwazyjnej choroby pneumokokowej. Podstawową i najskuteczniejszą formą profilaktyki zakażeń pneumokokowych są szczepienia. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) umieściła infekcje pneumokokowe, obok malarii, na pierwszym miejscu listy chorób zakaźnych, którym w zwalczaniu oraz zapobieganiu należy nadać najwyższy priorytet. Niebezpieczeństwo dla zdrowia i życia ze strony pneumokoków wynika między innymi z ich wyjątkowej zjadliwości, powszechności ich występowania, a także rosnącej w ostatnich dekadach zapadalności na choroby pneumokokowe oraz oporności bakterii na antybiotyki. W międzynarodowych wytycznych zalecane jest wykonywanie szczepień przeciwko pneumokokom w ogólnej populacji osób starszych, a także w populacji osób dorosłych w wieku 19-64 lat z czynnikami ryzyka obejmującymi m.in.: alkoholizm, przewlekłą chorobę serca, przewlekłą chorobę wątroby, przewlekłą chorobę płuc, palenie tytoniu, cukrzycę, implant ślimakowy, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF), wrodzoną lub nabytą asplenię, anemię

sierpowatą lub inne hemoglobinopatie, wrodzone lub nabyte niedobory odporności, uogólniony nowotwór złośliwy, zakażenie HIV, chorobę Hodgkina, jatrogenną immunosupresję, białaczkę, chłoniaka, szpiczaka mnogiego, zespół nerczycowy, przeszczep narządów litych.

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) na 2024 rok ogłoszonym w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego, szczepienia przeciwko pneumokokom zalecane są w następujących grupach: dzieciom zdrowym, które nie były wcześniej szczepione; osobom dorosłym powyżej 50 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem osób od ukończenia 65. roku życia); dzieciom i osobom dorosłym z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym z marskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z cukrzycą; dzieciom i osobom dorosłym z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym; dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią; dzieciom i osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim; osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., osoby po 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej mogą otrzymać szczepionkę 13-walentną (Prevenar 13) w ramach tzw. listy bezpłatnych leków dla osób powyżej 65 r.ż.

Należy zatem wskazać, że założona w programie grupa docelowa szczepień znajduje odzwierciedlenie w rekomendacjach towarzystw naukowych oraz PSO, a proponowany program może stanowić istotne wsparcie w zabezpieczeniu zdrowia populacji i wartość dodaną do obecnie funkcjonujących świadczeń gwarantowanych.

#### Uwagi Rady:

- Cel główny wymaga przeformułowania w taki sposób, aby odnosił się do zmniejszenia liczby zachorowań, a nie ryzyka zachorowania.
- Należy wskazać uzasadnienia dla przyjętych wartości docelowych dla celu głównego i celów szczegółowych.
- Cel szczegółowy nr 3 wymaga doprecyzowania, zgodnie z uwagami zawartymi w raporcie AOTMiT.

- *Należy uzupełnić miernik efektywności dla celu głównego oraz doprecyzować, jakie dane będą analizowane w przypadku miernika efektywności nr 1, odnoszącego się do celu szczegółowego nr 1.*
- *Wymagania dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych, jakie powinien spełnić realizator programu, powinny być przedstawione bardziej szczegółowo.*
- *Należy uzupełnić mierniki efektywności programu tak, aby umożliwiły przeprowadzenie kompleksowej oceny efektywności.*

#### **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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.11.2024 „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla mieszkańców Gdyni w wieku od 55 roku życia na lata 2024-2025” realizowany przez: Miasto Gdynia, Warszawa, kwiecień 2024 oraz Aneksu „Szczepienia przeciwko pneumokokom wśród osób dorosłych – wspólne podstawy oceny” z marca 2023 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 52/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku

o projekcie programu „Program przesiewowej diagnostyki w kierunku chorób tarczycy u kobiet w okresie prokreacyjnym w wieku od 18 do 35 roku życia na rok 2024” (gm. Dobra)

*Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program przesiewowej diagnostyki w kierunku chorób tarczycy u kobiet w okresie prokreacyjnym w wieku od 18 do 35 roku życia na rok 2024” (gm. Dobra).*

### Uzasadnienie

*Przedmiotem oceny jest projekt PPZ przesłany przez gminę Dobra w zakresie wykrywania chorób tarczycy, zakładający przeprowadzenie dwóch konsultacji endokrynologicznych, USG tarczycy, wykonanie badań biochemicznych oraz działania edukacyjne. Populację docelową miałyby stanowić kobiety w okresie prokreacyjnym od 18 do 35 roku życia, zamieszkałe na terenie gminy Dobra. Program miałby być realizowany w 2024 roku.*

*Choroby tarczycy (niedoczynność, nadczynność, zapalenia) są szczególnie częste w populacji kobiet w Polsce. Zgodnie z mapami potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026 wskazano, że np. w województwie lubuskim jednym z problemów zdrowotnych dzieci i młodzieży w wieku 10-18 były choroby tarczycy. Ponadto w przypadku województwa pomorskiego wykazano, że niedoczynność tarczycy wśród kobiet była czwartym, najczęstszym problemem zdrowotnym (2,95%). Należy również wskazać, że w przypadku województwa warmińsko-mazurskiego wyzwaniem dla systemu opieki zdrowotnej jest wzrost zachorowalności wśród dzieci i młodzieży na choroby tarczycy. Autorzy map potrzeb zdrowotnych podkreślają, że omawiany problem zdrowotny w tych województwach nie różni się w żaden znaczący sposób od problemu zdrowotnego w skali krajowej.*

*Wnioskodawca odniósł się w sposób zdawkowy do problemu zdrowotnego, jakim są choroby tarczycy. Przedstawiono ogólną charakterystykę narządu oraz wskazano najczęstsze choroby. W projekcie programu zdawkowo odniesiono się także do sytuacji epidemiologicznej związanej z wybranym problemem zdrowotnym. Przedstawiono dane europejskie, wskazując, m.in. że „częstość występowania nierozpoznanych chorób tarczycy w populacji europejskiej wynosi ok. 6,71%, w tym 4,94% stanowi niedoczynność tarczycy, a 1,72% nadczynność*

tarczycy, z czego aż 80,1% to forma subkliniczna dysfunkcji tarczycy”. Należy zaznaczyć, że w projekcie nie przedstawiono danych ogólnopolskich, regionalnych i lokalnych. Wnioskodawca nie odniósł się również do Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. Warto podkreślić, że w Mapie tej nie odniesiono się do znaczenia omawianego problemu zdrowotnego w województwie zachodniopomorskim.

Obecne rekomendacje towarzystw naukowych w większości przypadków pozostają zgodne w zakresie braku zasadności realizacji populacyjnych badań przesiewowych w kierunku chorób tarczycy. W głównej mierze jest to uzasadnione brakiem dostatecznej warstwy dowodowej, która wskazywałaby na istotne klinicznie korzyści dla pacjenta wynikające z tej interwencji. To samo dotyczy leczenia wczesnych postaci chorób tarczycy, które również nie prezentuje przewagi korzyści nad potencjalnymi szkodami (UK NSC 2022, ETA 2021, RCPA 2019, CTFPHC 2019, NICE 2019, FES 2019, BCG/BCMh 2018, ATA 2017, AACE/ACE 2016, RANZCOG 2015, ACOG 2015, USPSTF 2015, BSEM 2013a, AACE/ATA 2012, ES 2012). Jednakże, w niektórych zaleceniach wskazuje się możliwość realizacji działań przesiewowych w populacjach wysokiego ryzyka wystąpienia chorób tarczycy (ETA 2021, RCPA 2019, BSEM 2013b). W zakresie metod przesiewowych, wykorzystywanych do oceny czynności tarczycy, pierwotnym badaniem wykorzystywanym w tym zakresie pozostaje pomiar stężenia TSH. Jednakże, w niektórych dostępnych zaleceniach, stwierdza się możliwość realizacji działań przesiewowych w populacji wysokiego ryzyka wystąpienia chorób tarczycy (PTE 2021, ETA 2021, RCPA 2019, BSEM 2013b). Do grupy tej należą osoby, u których stwierdza się m.in. obecność chorób autoimmunologicznych, rodzinną bądź osobistą historię chorób tarczycy, stwierdzone przypadki naświetlenia radiacyjnego obszarów karku i szyi oraz obecność chorób współtowarzyszących, zwiększających ryzyko tych problemów zdrowotnych (głównie choroby układu sercowo-naczyniowego) (ETA 2021, CTFPHC 2019, NICE 2019, BCG/BCMh 2018, AACE ACE 2016, RCPA 2019, BSEM 2013a, BSEM 2013b).

W przypadku szczególnej populacji, jaką są kobiety w ciąży, odnoszące się do nich rekomendacje są zgodne co do zasadności prowadzenia działań przesiewowych w tej grupie. Z uwagi na częste zaburzenia hormonalne wynikające z rozwoju płodu, zaleca się prowadzenie przesiewu w celu wykrycia pacjentek z czasowymi lub trwałymi zaburzeniami czynności tarczycy, głównie z użyciem pomiaru stężenia TSH (PTE 2021, BCG/BCMh 2018, ATA 2017, ATA 2016, ACOG 2015, ATA 2014, PTA/PTD 2013).

W projekcie zaplanowano także przeprowadzenie działań edukacyjnych. Wnioskodawca podkreśla, że dla wszystkich uczestniczek programu zostanie przygotowane szkolenie edukacyjne na temat chorób tarczycy i ich profilaktyki

w formie wykładu. Należy zaznaczyć, że w PPZ nie przedstawiono szczegółowych informacji dot. zaplanowanych działań edukacyjnych. Dodatkowo, w ramach celów PPZ odniesiono się do kwestii edukacji „podlegającej obiektywnej weryfikacji w oparciu o badanie ankietowe”. Warto jednak podkreślić, że do projektu nie dołączono wzoru ww. ankiety, zatem nie było możliwości jej weryfikacji.

Warto zaznaczyć, że część rekomendacji wskazuje na potrzebę przedstawienia pacjentowi informacji nt. czynników ryzyka, metod profilaktycznych oraz obecnych standardów i możliwości w zakresie leczenia tych chorób. Edukacja docelowo odbywa się na drodze konsultacji ze specjalistą (NICE 2019, FES 2019, BTA 2016). Jedną z rekomendacji wskazuje także na zasadność prowadzenia działań edukacyjnych z zakresu modyfikacji diety, stylu życia oraz zwiększania poziomu aktywności fizycznej (AACE/ACE/OS 2013).

Wnioskodawca zaproponował też 3 mierniki efektywności, tj. (1) „liczba kobiet, u których wykluczono chorobę tarczycy”, (2) „liczba kobiet, u których rozpoznano chorobę tarczycy, z podziałem na: jawną nadczynność i niedoczynność tarczycy, subkliniczna nadczynność i niedoczynność tarczycy, autoimmunizacyjną chorobę tarczycy, wole guzkowe” oraz (3) „w oparciu o badanie ankietowe zostanie oceniony stopień zadowolenia z przeprowadzonej edukacji”. Należy zaznaczyć, że, zgodnie z definicją, mierniki efektywności powinny umożliwiać obiektywną i precyzyjną ocenę stopnia realizacji celów oraz powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary. Wskaźniki nr 1 i 2 nie spełniają funkcji mierników efektywności, natomiast mogą być wykorzystane podczas monitorowania. Wskaźnik nr 3 został sformułowany w sposób nieprawidłowy, a przeprowadzenie ankiety satysfakcji odnosi się do oceny jakości świadczeń w ramach monitorowania PPZ.

Badanie USG tarczycy i przytarczyc, TSH, FT3 oraz FT4 należą do świadczeń gwarantowanych zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, natomiast specjalistyczna porada endokrynologiczna znajduje się na wykazie świadczeń z zakresu AOS.

W kontekście oceny efektywności kosztowej realizacji przesiewu w kierunku chorób tarczycy to istnieją pojedyncze dowody naukowe wykazujące zasadność takich działań, w szczególności u kobiet w ciąży, a skierowanych na wykrywanie autoimmunologicznych chorób tarczycy (Donnay-Candil 2015 i Dosiou 2012).

*Główne argumenty decyzji:*

- *Wnioskodawca nie analizuje istotności problemu zdrowotnego zaproponowanego do realizacji w ramach PPZ w gminie lub województwie (np. brak odniesień do map potrzeb zdrowotnych). Odniesiono się do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych, które to zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie internetowej ISAP, zostało uznane za uchylone.*
- *Cel główny projektu został sformułowany w sposób nieprawidłowy, gdyż nie odnosi się do efektu zdrowotnego. Należy zaznaczyć, że samo wykrycie schorzenia może nie przełożyć się na efekt w postaci poprawy stanu zdrowia. Cele szczegółowe zostały nieprawidłowo zdefiniowane, z kolei w celu nr 3, odnoszącym się do wzrostu wiedzy uczestników PPZ, nie wskazano wartości docelowej, do jakiej należy dążyć.*
- *Wnioskodawca zaproponował 3 mierniki efektywności. Wskaźniki nr 1 i 2 nie spełniają funkcji mierników efektywności. Wskaźnik nr 3 został sformułowany w sposób nieprawidłowy, a przeprowadzenie ankiety satysfakcji odnosi się do oceny jakości świadczeń w ramach monitorowania PPZ. Ze względu na brak prawidłowo zaplanowanych mierników efektywności, kompleksowa ewaluacja programu może okazać się niemożliwa.*
- *Należy zaznaczyć, że brak jest aktualnie przekonujących dowodów naukowych, jak i zaleceń towarzystw naukowych do badań przesiewowych w kierunku chorób tarczycy w populacjach ogólnych. Do rozważenia pozostaje zasadność takich działań np. kobiet u w ciąży lub z czynnikami ryzyka chorób tarczycy (wywiad rodzinny, choroby autoimmunologiczne).*
- *Nie załączono ankiety i materiałów edukacyjnych ani nie opisano dokładnie na czym miałyby polegać.*
- *Nie wskazano, że realizator programu wybrany zostanie w drodze konkursu ofert, co jest niezgodne z zapisami ustawowymi.*
- *Na koniec warto zauważyć, że badanie USG tarczycy i przytarczyc, TSH, FT3 oraz FT4 należą do świadczeń gwarantowanych zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, natomiast specjalistyczna porada endokrynologiczna znajduje się na wykazie świadczeń z zakresu AOS. Wnioskodawca nie uzasadnił, dlaczego w jego przypadku konieczne jest zastosowanie PPZ.*



**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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.12.2024 „Program przesiewowej diagnostyki w kierunku chorób tarczycy u kobiet w okresie prokreacyjnym w wieku od 18 do 35 roku życia” realizowany przez: Gminę Dobra, Warszawa, kwiecień 2024 oraz Raportu nr OT.434.5.2022 „Profilaktyka chorób tarczycy” z września 2022 r.



## Opinia Rady Przejrzystości

nr 53/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku

o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie opieki poporodowej dla mieszkańców województwa mazowieckiego”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie opieki poporodowej dla mieszkańców województwa mazowieckiego”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.*

### Uzasadnienie

*Przedmiotem oceny jest projekt PPZ z zakresu opieki okołoporodowej zaplanowany na lata 2024-2026. Planowany projekt obejmuje dwie populacje docelowe: opiekunowie prawni dzieci do ukończenia 1 r.ż. zamieszkujący woj. mazowieckie oraz położne zatrudnione lub wykonywujące zawód na terenie tego województwa.*

*W ramach programu przewidziano następujące interwencje: kampanię informacyjną, warsztaty z udzielania pierwszej pomocy u niemowląt, konsultację z fizjoterapeutą pediatrycznym, warsztaty z fizjoterapeutą uroginekologicznym, konsultację z doradcą laktacyjnym, warsztaty z dietetykiem, konsultacje z psychologiem oraz szkolenia dla położnych.*

*Proponowany PPZ jest potrzebny, gdyż jednym z najpowszechniejszych problemów młodych matek (najliczniejsze wizyty u lekarza pierwszego kontaktu) są problemy laktacyjne. Ponadto w opiece poporodowej niezwykle ważne są aspekty dotyczące zdrowia i samopoczucia przyszłej mamy oraz rozwoju nowonarodzonego dziecka, a rekomendacje wytycznych wskazują na konieczność zaspokajania potrzeb informacyjnych i edukacji matek. Ważny dla prawidłowego rozwoju płodu i późniejszego zdrowia dziecka jest także sposób żywienia i styl życia kobiety jeszcze przed ciążą. Zgodnie z raportem dotyczącym długiego karmienia piersią w Polsce pn. „Długość ma znaczenie”, zdecydowana większość ankietowanych mam karmiła aktualnie swoje najmłodsze dziecko piersią oraz pokarmem stałym, ale 23% kobiet wskazało, że „nie miały w ogóle możliwości uzyskania pomocy w zakresie laktacji”.*

*Według Map Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 „na terenie województwa mazowieckiego obserwuje się spadek liczby urodzeń. 2019 r. był kolejnym, w którym odnotowano spadek ich liczby. W województwie mazowieckim współczynnik urodzeń żywych na 1000 mieszkańców był większy w miastach*

niż na wsi i taka sytuacja występuje niezmiennie od 2014 r. Natężenie urodzeń było wyższe niż średnio w kraju”. Podkreślono, że „województwo mazowieckie charakteryzuje się jednym z najniższych poziomów umieralności niemowląt w kraju. Współczynnik natężenia liczony na 1 000 urodzeń żywych ukształtował się na poziomie 3,17. Na przestrzeni ostatnich lat natężenie zgonów niemowląt na wsi było na ogół wyższe niż w miastach, jednak również tu współczynnik ten przyjął wartość poniżej 3,5 promila”. Zaznaczono także, że „w odniesieniu do świadczeń położniczo-ginekologicznych stwierdzono, że kobiety zamieszkałe na obszarach wiejskich stanowiły 30% wszystkich pacjentek objętych opieką poradni położniczo-ginekologicznych. Jednocześnie ponad 80% z nich korzystało ze świadczeń na terenie gmin miejskich, czyli poza terenem swojego zamieszkania”. W ramach rekomendowanych kierunków działań dla województwa mazowieckiego wskazano m. in. na „zakontraktowanie dodatkowych poradni, w celu poprawienia dostępności do świadczeń na obszarach wiejskich. Docelowo liczba poradni położniczo-ginekologicznych powinna zwiększyć się o 179 i objąć opieką pacjentki z terenów gmin wiejskich”. Celem głównym PPZ jest „objęcie opieką poporodową minimum 783 opiekunów prawnych dzieci do 1. roku życia z województwa mazowieckiego w latach 2024-2026”. Cel główny został sformułowany nieprawidłowo, w postaci działania, a samo objęcie opieką poporodową nie musi przełożyć się na efekt zdrowotny. W treści projektu wskazano również 7 celów szczegółowych; wszystkie odnoszą się do wzrostu poziomu wiedzy uczestników PPZ i wydają się możliwe do realizacji za pomocą zaplanowanych w projekcie działań edukacyjnych. Możliwa jest także ocena wzrostu wiedzy za pomocą zaplanowanych w projekcie pre- i post-testów. Jednakże do projektu nie załączono wzorów ww. testów, w związku z tym nie było możliwe zweryfikowanie ich treści. Wnioskodawca przedstawił 8 mierników efektywności wraz z uzasadnieniem dla przyjętych wartości docelowych. Wskaźnik nr 1 nie spełnia funkcji miernika efektywności, natomiast może zostać wykorzystany podczas monitorowania.

W PPZ planuje się przeprowadzić interwencje dla ok. 1 566 opiekunów prawnych dzieci do ukończenia 1 r.ż., przy założeniu, że z programu skorzysta dwóch opiekunów, oraz ok. 1460 położnych, odpowiednio rozpisane na lata trwania PPZ.

PPZ jasno sprecyzował kryteria włączenia i wykluczenia z programu oraz sposób przystąpienia do programu. Planowane w PPZ interwencje będą udzielane niezależnie od siebie, w dowolnej kolejności. Zaplanowano następujące interwencje: warsztaty z udzielania pierwszej pomocy u niemowląt, konsultację z fizjoterapeutką pediatrycznym, warsztaty z fizjoterapeutką uroginekologicznym, konsultację z doradcą laktacyjnym, warsztaty z dietetykiem, konsultacje z psychologiem oraz szkolenia dla położnych. Opisano także szczegółowo treść,

zakres planowanych interwencji, sposób ich przeprowadzenia i sposób pomiaru przyrostu wiedzy. Planowane treści przeznaczone dla opiekunów prawnych dzieci są zgodne z rekomendacjami wytycznych i wynikami przeglądów literatury.

Wnioskodawca zaplanował także szkolenie przeznaczone dla położnych, w ramach którego planuje się omówienie tematów dotyczących opieki nad noworodkiem lub niemowlęciem. Opisano szczegółowo treść, zakres planowanej interwencji, sposób jej przeprowadzenia i sposób pomiaru przyrostu wiedzy. Planowane treści przeznaczone dla położnych są zgodne z rekomendacjami wytycznych.

Wskazane przez wnioskodawcę interwencje (tj. warsztaty z udzielania pierwszej pomocy u niemowląt, warsztaty edukacyjne z fizjoterapeutą uroginekologicznym, konsultacje z doradcą laktacyjnym, konsultacje z psychologiem i dietetykiem) nie są realizowane w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu POZ, ani świadczeń realizowanych w ramach AOS.

Określono jasne zasady zakończenia udziału w programie. W opisie PPZ zawarto także szczegółowy opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu, warunki dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych. Przedstawiono także szczegóły akcji informacyjnej. Realizator zostanie wybrany w drodze konkursu ofert, co pozostaje w zgodzie z zapisami ustawowymi. Przedstawiono także sposób monitorowania programu i jego ewaluacji. Wskazano łącznie osiem mierników efektywności, w tym siedem zostało prawidłowo zaprojektowanych. Należy zaznaczyć, że jeden ze wskazanych przez wnioskodawcę mierników odnosi się bardziej do monitorowania.

W PPZ przedstawiono koszty jednostkowe oraz koszty całkowite przeznaczone na realizację programu, a także maksymalny koszt udziału w programie w przeliczeniu na jednego uczestnika z obu grup docelowych (2 412,80 zł/osobę dla opiekunów prawnych i 1 436,11 zł /grupę dla położnych). Należy jednak podkreślić, że w projekcie nie odniesiono się szczegółowo do kosztu obejmującego kwalifikację uczestnika do programu, zatem nie jest jasne, co będzie wchodziło w zakres ww. kosztu jednostkowego. Niejasne jest także, jaka dokładnie liczba populacji została uwzględniona przez wnioskodawcę w oszacowaniach dot. rocznych kosztów całkowitych.

W projekcie wskazano, że na potrzeby oszacowania kosztu wsparcia uczestnika programu ustalono sztywną wartość kosztów pośrednich, wynoszącą 10% wartości kosztów bezpośrednich. W ramach kosztów pośrednich w PPZ uwzględniono koszty przeprowadzenia akcji informacyjno-promocyjnej oraz monitorowania i ewaluacji programu, jednakże niejasne jest czy w ramach oszacowanych kosztów całkowitych Wnioskodawca uwzględnił (czy nie) koszty pośrednie. Koszt całkowity programu został oszacowany na 2 100 000 zł. (500 000 zł w 2024 r., 800 000 zł w 2025 r., 800 000 zł w 2026 r.). Program

ma zostać sfinansowany ze środków budżetowych województwa mazowieckiego. Wnioskodawca wskazał, że „w przypadku posiadania dodatkowych środków finansowanych w budżecie Województwa Mazowieckiego, budżet programu może zostać zwiększony”.

Na przeprowadzenie interwencji dla opiekunów prawnych zaplanowano przeznaczenie około 90% środków budżetu programu (1 890 000 zł), natomiast na przeprowadzenie szkoleń dla grupy położnych planuje się przeznaczyć około 10% (210 000 zł) środków budżetu programu.

Na podstawie odnalezionych rekomendacji należy stwierdzić, że kobiety potrzebują informacji i porad na temat adaptacji fizjologicznych poporodowych, o wszelkich potencjalnych problemach związanych z okresem poporodowym, w tym o karmieniu piersią (PHAC 2020), wsparcia w zakresie karmienia piersią i radzeniu sobie z potencjalnymi problemami z tym związanymi (WHO 2022). Wytyczne wskazują, że kobietom należy udzielać porad dietetycznych, zaleca się także zastąpienie siedzącego trybu życia aktywnością fizyczną o dowolnej intensywności (WHO 2022). Rekomenduje się także stosowanie interwencji psychospołecznych i/lub psychologicznych w okresie przedporodowym i poporodowym, w celu zapobiegania depresji i stanom lękowym poporodowym (WHO 2022). Zgodnie z rekomendacjami Public Health Agency of Canada, zadaniem pracowników służby zdrowia jest wsparcie młodych matek i ich partnerów (PHAC 2020). Wytyczne wskazują także, że pracownicy służby zdrowia opiekujący się kobietami i dziećmi w okresie poporodowym powinni posiadać wiedzę o wszystkich aspektach związanych z karmieniem piersią i jego wspieraniem (NICE 2021).

W ocenie programu Rada zaleca uwzględnienie następujących uwag, sprecyzowanych w raporcie AOTMiT:

- Nieprawidłowo sformułowany cel główny - w postaci działania, a samo objęcie opieką poporodową nie musi przełożyć się na efekt zdrowotny.
- Wskaźnik nr 1 nie spełnia funkcji miernika efektywności, ale może zostać wykorzystany podczas monitorowania.
- Istnieje nieścisłość w przedstawionych kalkulacjach dot. rocznych kosztów całkowitych. Nie jest jasne, jaką dokładnie liczbę populacji uwzględnił wnioskodawca w oszacowaniach i niejasne jest czy w przedstawionych oszacowaniach uwzględnione zostały koszty pośrednie.
- W projekcie nie odniesiono się szczegółowo do kosztu obejmującego kwalifikację uczestnika do programu, zatem nie jest jasne, co będzie wchodziło w zakres ww. kosztu jednostkowego.
- Planowany program stanowi wsparcie w opiece poporodowej, uzupełnia i wzbogaca obecnie funkcjonujące świadczenia gwarantowane.

**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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.13.2024 „Program polityki zdrowotnej w zakresie opieki poporodowej dla mieszkańców województwa mazowieckiego” realizowany przez: Województwo Mazowieckie, Warszawa, kwiecień 2024 oraz Aneksu „Programy z zakresu opieki nad kobietą ciężarną i w położu ze szczególnym uwzględnieniem edukacji przedporodowej (szkoły rodzenia) – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2021 r.