



Rekomendacja nr 58/2020

z dnia 3 września 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP).

Wnioskowane wskazanie tj. autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (off-label). Jednocześnie brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu.

Włączone do analizy klinicznej badania charakteryzowały się ograniczeniami, wobec tego wnioskowanie na ich podstawie jest utrudnione. W badaniu Tazawa 2019 leczenie sargramostymem (SARG) otrzymywało 33 chorych, gdzie przy stosowanej dawce (125 mcg/2xdzień przez 7 dni, co drugi tydz., przez 24 tyg.) wystąpiły zmiany w niektórych pomiarach laboratoryjnych dot. płuc, aczkolwiek jak zaznaczono w publikacji, nie odnotowano istotnych klinicznie zmian wyników. Z kolei wyniki badania Campo 2016 pochodzą wyłącznie z abstraktu konferencyjnego i dotyczą 9 pacjentów leczonych interwencją składającą się z płukania płuc (WLL) i SARG. Natomiast wyniki uzyskane w metaanalizie Sheng 2018 należy interpretować ostrożnie z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności włączonych badań. Jednocześnie nie wszystkie włączone do metaanalizy badania dotyczyły analizowanej interwencji.



Dodatkowo nie odnaleziono w dostępnych rekomendacjach klinicznych wnioskowanego leku jako sposobu leczenia APAP. Oceniana technologia została umieszczona w Up-to-date z roku 2020 w oparciu o dane z badań klinicznych. Jednak podstawową metodą leczenia APAP jest płukanie całego płuca, a dopiero w przypadku nieskuteczności tej metody lub przeciwwskazań do jej stosowania zalecane jest rozważenie zastosowania, wziewnie w nebulizacji, rekombinowanych preparatów GM-CSF takich, jak sargramostym.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Leukine w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Leukine, sargramostim, fiołki á 250 mcg, we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357).

Problem zdrowotny

Proteinoza pęcherzyków płucnych (ang. pulmonary alveolar proteinosis, PAP) jest chorobą płuc polegającą na gromadzeniu się w pęcherzykach płucnych surfaktantu. Powoduje to upośledzenie wymiany gazowej, czyli czynności płuc. Istnieją trzy postaci tej choroby:

- autoimmunologiczna (APAP) - jest związana z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu odpornościowego i stanowi ok. 90 % przypadków proteinozy pęcherzyków płucnych;
- wtórna - rzadka postać występująca u osób dorosłych, pojawia się w następstwie pylicy, chorób układu krwiotwórczego, w tym nowotworów tego układu czy w przypadku nietolerancji niektórych aminokwasów oraz w chorobach infekcyjnych (gruźlica, AIDS);
- wrodzona - jest dziedziczna i związana z zaburzeniami genetycznymi.

Zachorowalność szacuje się na 0,36-3,7/mIn, mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 39 lat. Ponad 70% chorych stanowią mężczyźni; większość z nich pali tytoń, natomiast ~80% kobiet chorych na proteinozę nie pali tytoniu.

Choroba zwykle zaczyna się powoli narastającą dusznością oraz suchym kaszlem. Może występować zmęczenie, rzadko utrata masy ciała lub stan podgorączkowy. Zwiększona skłonność do ciężkich zakażeń układu oddechowego, również drobnoustrojami oportunistycznymi (głównie u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności płuc). W badaniu przedmiotowym zwykle nie stwierdza się nieprawidłowości. W stadium zaawansowanym występują trzeszczenia, palce pałeczkowate i sinica. Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia. U 10% chorych dochodzi do samoistnej regresji, u kolejnych 30% - do stabilizacji choroby. W pozostałych przypadkach stan kliniczny stopniowo się pogarsza (czasem z przejściową poprawą). Odsetek przeżyć 5-letnich sięga 95%. Zakażenia oportunistyczne występują przede wszystkim u osób nieleczonych. Właściwe leczenie poprawia rokowanie. Blisko 70% chorych przeżywa 10 lat.

Alternatywna technologia medyczna

W rekomendacji klinicznej dotyczącej wnioskowanego wskazania - UpToDate 2020 nie wymieniono żadnej farmakologicznej technologii alternatywnej dla rekombinowanych GM-CSF (w tym sargramostymu). Zgodnie z wydaną rekomendacją podstawową metodę leczenia APAP stanowi płukanie płuc (WLL).

Ekspert kliniczny potwierdził, że terapią alternatywną jest: „płukanie w znieczuleniu ogólnym mięszu płuca”, które „powoduje usunięcie treści wypełniającej światło pęcherzyków, poprawiając wydolność oddechową”.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Leukine, fiołki z proszkiem służącym przygotowaniu roztworu do wstrzykiwań, podanie podskórne lub dożylnie, zawiera substancję czynną sargramostym.

Sargramostym to rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. recombinant granulocytemacrophage colony-stimulating factor, GM-CSF).

Wnioskowany lek jest wskazany do stosowania w celu:

- skrócenia czasu regeneracji poziomu neutrofilii, zmniejszenie częstości występowania ciężkich, zagrażających życiu oraz śmiertelnych zakażeń, występujących w następstwie chemioterapii indukcyjnej u dorosłych pacjentów w wieku ≥ 55 lat z ostrą białaczką szpikową (AML);
- mobilizacji hematopoetycznych komórek progenitorowych do krwi obwodowej;
- pobrania ich metodą leukaferazy i wykonania przeszczepu autologicznego u dorosłych pacjentów;
- przyspieszenia odbudowy szpiku po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego lub komórek progenitorowych krwi obwodowej u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 2 lat;
- przyspieszenia rekonstrukcji szpiku kostnego po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 2 lat. W celu leczenia opóźnionej regeneracji granulocytów obojętnochłonnych (ang. delayed neutrophil recovery) lub odrzucenia przeszczepu po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 2 lat;
- zwiększenia przeżycia dorosłych i dzieci w wieku od urodzenia do 17 lat, narażonych na działanie mielosupresyjnej w wyniku choroby popromiennej (ang. Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome [H-ARS]).

Wnioskowane wskazanie, tj. autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP) nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (*off-label*).

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy włączono dwa badania:

- Tazawa 2019: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, oceniające skuteczność sargramostymu (SARG) w porównaniu z placebo (PLC) u chorych z APAP. Do badania włączono 64 pacjentów, w tym 33 trafiło do grupy SARG, a 31 do grupy PLC. Okres obserwacji wyniósł 43 tyg.
- Campo 2016 (abstrakt konferencyjny): randomizowane II fazy, oceniające skuteczność płukania całych płuc (WLL) w porównaniu z WLL + SARG u chorych z APAP. Do badania włączono 18 pacjentów, po 9 w każdej grupie. Przedstawiono wyniki pośrednie, uzyskane po 30 miesiącach obserwacji.

oraz metaanalizę:

- Sheng 2018: zawierającą 10 badań (4 prospektywne i 6 retrospektywnych) opublikowanych między 2000 a 2016 r. dotyczących leczenia GM-CSF w APAP. W uwzględnionych badaniach uczestniczyło łącznie 115 chorych na APAP w średnim wieku 47 lat. Okres obserwacji wyniósł od 4 miesięcy do 10 lat. Sargramostym/Leukine jako interwencja zastosowana w ramach badania (jedyna lub wspólnie z innymi preparatami GM-CSF) została wskazana w 7 z 10 badań uwzględnionych w metaanalizie, w 2 nie podano szczegółowej informacji o typie interwencji, natomiast w 1 zastosowano preparat Leucomax.

Skuteczność

Wyniki badania Tazawa 2019 wykazały dla porównania SARG vs. PLC statystycznie istotną różnicę na korzyść SARG w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, jakim była: zmiana gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego: SARG: $-4,50$ ($\pm 9,03$) mmHg vs. PLC: $0,17$ ($\pm 10,5$) mmHg, ($p = 0,02$). Uzyskano również poprawę w zakresie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla.

Istotne różnice na korzyść SARG względem PLC zaobserwowano również dla innych parametrów czynności płuc (były to drugorzędowe punkty końcowe): wynik zmodyfikowanej skali oceny duszności, gęstość płuc w CT, poziom KL-6, poziom MCP-1. Nie obserwowano natomiast lepszych wyników testu 6-minutowego marszu w grupie interwencji w porównaniu z placebo.

W badaniu Campo 2016 wyniki analizy pośredniej (po 30 miesiącach obserwacji) sugerują wyższą skuteczność skojarzenia płukania płuca (WLL) z podawaniem wziewnie sargramostymu w porównaniu z samym WLL. Większe korzyści obejmowały poprawę parametrów czynności płuc m.in. pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (średnia różnica: $15,7$ [$10,0$; $21,4$], $p < 0,001$) i zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego (średnia różnica: $-13,5$ [$-17,9$; $-9,1$] mmHg; $p < 0,001$) oraz biomarkera - glikoproteiny mycynopodobnej (KL-6).

W metaanalizie Sheng 2018, dla pacjentów leczonych za pomocą GM-CSF wykazano znamienne przewagę względem wartości początkowych dla niektórych punktów końcowych. Należy jednak zwrócić uwagę, że włączone badania w odniesieniu do ważnych parametrów czynności płuc w tym zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego były heterogenne, ponadto niektóre z parametrów były oceniane tylko w części badań np. pojemność życiowa płuc i natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. W metaanalizie przedstawiono również wyniki dla oceny skuteczności GM-CSF z uwzględnieniem drogi podania: podskórne vs. wziewne. U pacjentów przyjmujących GM-CSF wziewnie odsetek odpowiedzi był większy w porównaniu z tymi leczonymi GM-CSF podawanym podskórnie (89% vs 71% , $p < 0,001$), natomiast łączny odsetek nawrotów wynosił odpowiednio 19% i 24% (różnica nieistotna statystycznie). Przedstawione wyniki sugerują, że leczenie za pomocą wziewnych GM-CSF jest skuteczniejsze niż za pomocą GM-CSF podawanych podskórnie.

Bezpieczeństwo

W badaniu Tazawa 2019 nie zaraportowano występowania zgonów. Nie wykazano również istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla występowania zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6 z 33 pacjentów grupie SARG, odnotowano wówczas: niedrożność jelit, zastoinową niewydolność serca, nasilenie objawów APAP, odmę płuc, grypę (typ A), zawał mózgu oraz raka piersi. Natomiast w grupie PLC dotyczyły one 3 z 31 pacjentów i obejmowały: zaćmę, nasilenie objawów APAP i obwodową neuropatię.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z dostępną na stronie FDA ulotką produktu Leukine najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (występującymi u >30% pacjentów) są:

- u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku kostnego:
 - gorączka, nudności, biegunka, wymioty, zaburzenia błony śluzowej, łysienie, astenia, złe samopoczucie, jadłowstręt, wysypka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i obrzęk;
- u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego:
 - biegunka, gorączka, nudności, wysypka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, jadłowstręt, wysoki poziom glukozy, łysienie, ból brzucha, niski poziom albuminy, ból głowy i nadciśnienie;
- u pacjentów z ostrą białaczką szpikową:
 - gorączka, toksyczność wątroby, odczyny skórne, infekcje, metaboliczne zaburzenia laboratoryjne, nudności, biegunka, zaburzenia układu moczowo-płciowego, toksyczność płucna, wymioty, neurotoksyczność, zapalenie jamy ustnej, łysienie i utrata masy ciała.

Należy zwrócić uwagę, iż wszystkie wyżej wymienione działania niepożądane dotyczą podskórnej drogi podania.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków, ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Leukine.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa jest brak dowodów naukowych porównujących oceniany preparat z innymi farmakologicznymi sposobami leczenia wnioskowanej populacji.

Ponadto na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- W badaniu Tazawa 2019 brała udział populacja azjatycka, w związku z czym wnioskowanie na podstawie jego wyników dla populacji polskiej jest obciążone ryzykiem.
- Brak wyników z wysokiej jakości badań klinicznych dla długich okresów obserwacji.
- Badanie Campo 2016 zostało opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.
- W meta-analizie Sheng 2018 preparat Leukine/sargramostyn jako zastosowana interwencja (jedyna lub wspólnie z innymi preparatami GM-CSF) został wskazany w 7 z 10 włączonych badań klinicznych, w 2 badaniach nie podano szczegółowej informacji o typie interwencji, natomiast w 1 badaniu zastosowano preparat Leucomax.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że jest to pierwszy wniosek dotyczący refundacji przedmiotowego leku w ramach importu docelowego w wyżej wymienionym wskazaniu. Wobec tego nie wydano, jak dotąd, żadnej zgody na refundację wnioskowanego leku w autoimmunologicznej proteinozie pęcherzyków płucnych (APAP).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z uwagi na brak danych o liczebności populacji docelowej (dane otrzymane od MZ nie pozwalają na jej oszacowanie, także w opinii eksperta nie wskazano liczebności populacji docelowej) niemożliwe było oszacowanie wpływu finansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wydatki świadczeniobiorców.

Przedmiotowy wniosek jest pierwszym dla ocenianej technologii medycznej, zatem przeprowadzono obliczenia dla jednego pacjenta.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w analizowanym zleceniu, wniosek obejmuje import 168 fiolek leku – jest to ilość wystarczająca do przeprowadzenia 24 tyg. kuracji. Po uwzględnieniu dostępnych danych oszacowany koszt importu wskazanej ilości preparatu Leukine, sargramostim, fiołki á 250 mcg, wynosi: 163 899,88 PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono tylko jedną rekomendację kliniczną dotyczącą przedmiotowego wskazania. Zalecenia UpToDate 2020 dotyczące postępowania w proteinozie pęcherzyków płucnych wskazują, że podstawową metodą leczenia jest płukanie płuc (WLL). W przypadku braku skuteczności WLL lub braku możliwości zastosowania tej metody, wskazuje się rozważyć zastosowanie rekombinowanych GM-CSF (w tym sargramostymu). Zaznaczono, że w pierwszej kolejności należy go podać w postaci wziewnej. Podkreśla się ponadto, że nie należy u pacjentów z APAP stosować glukokortykosteroidów.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1707.2020.1.KW), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Leukine, sargramostim, fiołki á 250 mcg; we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)
2. Raport nr OT.4311.11.2020 „Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)”, data ukończenia: 12 sierpnia 2020 r.