



**Protokół nr 33/2013**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 4 listopada 2013 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bierkowska
2. Cieślik Anna
3. Andrzej Kokoszka
4. Aleksandra Michowicz
5. Michał Myśliwiec
6. Tomasz Pasierski
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. Barbara Wójcik-Klikiewicz
10. Andrzej Wysocki

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Galvus (wildagliptyna) we wskazaniu: wildagliptyna w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach dostępności w aptece na receptę.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze” jako świadczenia gwarantowanego.
6. Przygotowanie opinii na temat zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynne:
  - 1) Bisoprololum we wskazaniu: niewydolność serca w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
  - 2) Carvedilolum we wskazaniu: zastoinowa niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia;
  - 3) Furosemidum we wskazaniu: leczenie nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca u dzieci;
  - 4) Metoprololum we wskazaniu: niewydolność serca - u dzieci do 18 roku życia;



- 5) Propranololum we wskazaniu: leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 roku życia; profilaktyka napadów anoksemicznych - u dzieci do 18 roku życia; leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu - u dzieci do 18 roku życia;
  - 6) Spironolactonum we wskazaniu: niewydolność serca - u dzieci do 18 roku życia;
  - 7) Telmisartanum: niewydolność serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI).
7. Przygotowanie opinii o projekcie programu zdrowotnego: „Program szczepień profilaktycznych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A w gminie Węgorzyno w 2013 roku”.
  8. Przygotowanie opinii o projektach programów zdrowotnych:
    - 1) „Profilaktyka chorób tarczycy u kobiet od 40 roku życia” (Miasto Rzeszów),
    - 2) „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania schorzeń tarczycy” (Miasto Sieradz).
  9. Przygotowanie opinii o projektach programów zdrowotnych:
    - 1) „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania wad wzroku” (Miasto Sieradz).
    - 2) „Program profilaktyki wad i schorzeń narządu wzroku u dzieci w wieku przedszkolnym” (Miasto Wrocław).
  10. Losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 25 listopada 2013 r.
  11. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

**Ad.2.** Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

**Ad.3.** Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów. Na skutek zgłoszonego konfliktu, jeden z członków Rady został jednogłośnie odsunięty od głosowania nad tematem objętym 6 pkt porządku obrad.

W tym miejscu posiedzenia prowadzący posiedzenie udzielił głosu kierownikowi Biura Obsługi Rady, który poinformował Radę, że na stronie internetowej Głównego Urzędu Statystycznego ukazało się Obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. Wysokość PKB per capita wyliczona na podstawie danych z lat 2009-2011 wynosi 37 127 PLN, w związku z czym nowy próg dla ICER = 3xPKB per capita to 111 381 PLN. Dodał, iż pomimo braku ogłoszenia ww. informacji w Monitorze Polskim, w ocenie prawnej Agencji, Rada powinna odnosić się już do nowego progu dla ICER.

**Ad.4.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-4350-20/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie diabetologii.

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

- 1) Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg 28 tabl. kod EAN: 5909990066575 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 1 głos przeciw;

- 2) Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg 56 tabl. kod EAN: 5909990066582 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 1 głos przeciw.

**Ad.5.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-430-07-2011 „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 1 głosie przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem.

**Ad.6.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-1/2013 „Stosowanie bisoprololu, propranololu, karwedilolu, metoprololu, telmisartanu, spironolaktonu oraz furosemidu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.7.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-441-152/2013 „Program szczepień profilaktycznych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A w gminie Węgorzyno”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 5 głosami za (w tym głos przewodniczącego Rady), przy 5 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

W tym miejscu posiedzenia Tomasz Pasiński zaproponował uzupełnienie uchwały dotyczącej świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze” tj. tematu objętego 5 pkt. porządku obrad i zarządził dokonanie reasumpcji głosowania w powyższej sprawie. Rada 9 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.10.** Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 25 listopada 2013 r.

**Ad.8.1.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-441-167/2013 „Profilaktyka chorób tarczycy u kobiet od 40. roku życia”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

**2.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-441-171/2013 „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania schorzeń tarczycy”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

**Ad.9.1.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-441-168/2013 „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania wad wzroku”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.



W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 3 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

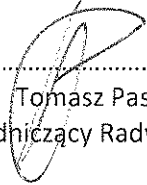
2. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-441-188/2013 „Program profilaktyki wad i schorzeń narządu wzroku u dzieci w wieku przedszkolnym”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 3 głosach przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.11.** Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:55.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

  
Tomasz Pasierski  
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013  
w sprawie oceny leku Galvus (wildagliptyna),  
EAN 5909990066575, w dwu- i trzylekowej terapii doustnej  
stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.*

*Rada proponuje refundację produktu leczniczego Galvus:*

*- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:*

*- metforminą, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana ( $HbA1c > 7,0$ ), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji lub;*

*- pochodnymi sulfonilomocznika, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana ( $HbA1c > 7,0$ ), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie metforminy jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;*

*- w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:*

*- pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi (przez co najmniej 3 miesiące) nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii ( $HbA1c > 7,0$ ).*

*Kontynuowanie terapii produktem Galvus może być stosowane powyżej 6 miesięcy jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie  $HbA1c$  o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy).*

*Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej z 30% odpłatnością dla pacjenta.*

*W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Galvus, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.*



## Uzasadnienie

*Produkt leczniczy Galvus (wildagliptyna) należy do grupy leków będących inhibitorami DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za degradację inkretyn. W badaniach klinicznych wysokiej jakości (non-inferiority) wykazano, że zastosowanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonylomocznika jest nie mniej skuteczne niż pochodnych sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzone drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA1c lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonylomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Leczenie wildagliptyną powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, u których obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie tzn.: redukcją HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy.*

## Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia (pisma z dnia 06.09.2013 znak: MZ-PLR-460-19387-2/MKR/13, MZ-PLR-460-19388-2/MKR/13) dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Galvus (widagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; oraz tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 we wskazaniu leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2:

w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- [REDAKTOWANE]

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) - lek dostępny w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji) [REDAKTOWANE]

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Galvus (widagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575.

## Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań

mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy, insulinę.

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków: leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonilomocznika (PSM); leki antyhiperglikemiczne: pochodne biguanidu (metformina), leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazy ( $\alpha$ G), inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptykami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkrety).

Przedstawicielami grupy leków DPP-4 są wildagliptyna i sitagliptyna. Wildagliptynę stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych o niedostatecznej kontroli glikemii przy terapii dwoma lekami doustnymi, natomiast sitagliptyna jest wskazana do stosowania w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz w skojarzeniu z innymi doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Galvus, substancja czynna: wildagliptyna; droga podania: doustnie;

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4), kod ATC: A10BH02

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym selektywnym inhibitorem DPP-4. Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) dnia 26 września 2007.

Lek jest wskazany w :

Leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2:

1. w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
  - metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
  - sulfonilomocznikiem, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
2. w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
  - sulfonilomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Wildagliptyna jest również wskazana do stosowania w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

### Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 należą:

- Metformina (w monoterapii lub stosowana w terapii skojarzonej z OAD)
- Insuliny bazalne stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2: średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH, neutral protamin Hagedorn); o długim czasie działania: insulina glargine, insulina detemir.
- Pochodne sulfonilomocznika jako terapia dodana do metforminy;
- Leki inkretynowe: inhibitory peptydazy dipeptydowej IV (DPP-4: sitagliptyna i wildagliptyna) jako terapia dodana do metforminy, leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 jako terapia dodana do metforminy,
- Inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu, można wyróżnić:

- Insulina detemir (Levemir);
- Insulina glargine (Lantus);
- Insulina NPH (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill, Insuman Basal, Gensulin N, Humulin N, Humulin N Pen, Polhumin N);
- Metformina (Avamina, Etform, Formetic, Glucophage, Glucophage XR, Metfogamma, Metformax, Metformax SR, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metifor, Metral, Siofor);
- Pochodne sulfonilomocznika: gliclazidum (Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Symazide), glimepiridum (Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaron, Diaril, Glibetic, Glidiamid, GlimeHexal, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic), glipizidum (Glipizide BP) – finansowane we wskazaniu: cukrzyca;
- Akarboza (Adeksa, Glucobay) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca.

Natomiast leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

### Skuteczność kliniczna

Analiza podstawowa – porównanie bezpośrednie:

- wildagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina (WIL/MET vs GLI/MET) – 1 RCT
- wildagliptyna + metformina vs gliklazyd + metformina (WIL/MET vs GLK/MET) – 1 RCT
- wildagliptyna + glimepiryd vs placebo + glimepiryd (WIL/GLI vs PL/GLI) – 1 RCT
- wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd (WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI) – 1 RCT

Analiza dodatkowa – porównanie pośrednie metodą Buchera:

- wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd – 1 RCT
- insulina glargine + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd – 1 RCT

WIL/MET vs GLI/MET

- Istotna statystycznie (IS) przewaga WIL/MET w porównaniu do GLI/MET w spadku masy ciała zarówno po 52 jak i 104 tyg. leczenia.
- IS różnice na korzyść WIL/MET w częstości występowania hipoglikemii ogółem. W grupie leczonej WIL/MET nie odnotowano przypadków hipoglikemii ciężkiej zarówno w okresie obserwacji równym 52 tyg., jak i 104 tyg.
- Zarówno po 52 i 104 tyg. leczenia w obu grupach odnotowano nieznaczną poprawę w poziomie lipidów względem wartości wyjściowej.
- Wykazano różnice IS na korzyść WIL/MET w zmniejszeniu udziału proinsuliny w sekcji komórek beta po 104 tygodniach obserwacji.
- W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poposiłkowego stężenia glukozy oraz wzrost parametru ISR-G.
- W grupie WIL/MET zaobserwowano istotny spadek poposiłkowego stężenia glukagonu, podczas gdy w grupie GLI/MET zarejestrowano wzrost tego parametru.
- IS większy wzrost stężenia insuliny poposiłkowej odnotowano w grupie GLI/MET, natomiast w grupie WIL/MET większy wzrost poposiłkowego stężenia peptydu glukagonopodobnego.

WIL/MET vs GLK/MET

- W grupie WIL/MET (n=6) odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii w porównaniu do grupy GLK/MET (n=11).
- Terapia WIL/MET jest nie gorsza w redukcji HbA1c niż terapia GLK/MET po 52 tyg. leczenia. Odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję HbA1c do wartości < 7% rozłożyły się równomiernie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi – wynik nieistotny statystycznie (NS).
- W grupie GLK/MET IS częściej odnotowywano po 52 tyg. badania redukcję hemoglobiny glikowanej do wartości HbA1c ≤ 6,5% w porównaniu do grupy WIL/MET.



- Leczenie WIL/MET jest terapią nie gorszą niż terapia GLK/MET w poprawie kontroli glikemii mierzonej FPG.
- W grupie WIL/MET wystąpił mniejszy przyrost masy ciała (+0,08 kg) w porównaniu do grupy GLK/MET (wzrost masy ciała o 1,36 kg).

#### WIL/GLI vs PL/GLI

- IS przewaga terapii WIL/GLI w porównaniu do PL/GLI w: średniej zmianie poziomu Hb1C względem wartości wyjściowej, redukcji Hb1C do poziomu <7% oraz redukcji poziomu Hb1C o  $\geq 0,7\%$ .
- Terapia WIL/GLI przyczynia się do poprawy zmiany aktywności komórek  $\beta$ . Różnica średnich zmian pomiędzy grupami po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 4,1 ( $\pm 1,8$ ) ( $p = 0,024$ ).
- Wykazano IS różnicę średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami w stężeniu glukozy poposiłkowej na korzyść WIL/GLI.
- W pozostałych punktach końcowych (średnia zmiana poziomu glukozy na czczo, średnia zmiana masy ciała, częstość występowania hipoglikemii) nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

#### WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

- Terapia WIL/MET/GLI w porównaniu z PL/MET/GLI przyniosła IS korzyści w następujących punktach końcowych: średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowych, redukcja HbA1C do poziomu < 7% oraz redukcja poziomu HbA1C  $\leq 6,5\%$ , średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowych.
- Nie wykazano różnic IS pomiędzy porównywanymi grupami w szansie wystąpienie po 24-tygodniowej terapii hipoglikemii oraz hipoglikemii ciężkiej

#### Wildagliptyna vs insulinoterapia (GLARG) (pośrednia analiza porównawcza)

- Wyniki analizy pośredniej wskazują na porównywalną skuteczność pomiędzy WIL i GLARG u pacjentów z cukrzycą typu 2.
- Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie analizowanych punktów końcowych.
- Różnica średnich zmian poziomu hemoglobiny glikowanej pomiędzy WIL a GLARG wyniosła -0,09 (95% CI: -0,28; 0,46).

### Skuteczność praktyczna

Brak danych.

### Bezpieczeństwo stosowania

#### WIL/MET vs GLI/MET

- WIL/MET w dawce 50 mg 2x dziennie jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa.
- Wyniki uzyskane po 52 tyg. leczenia są zbliżone z wynikami uzyskanymi po 104 tyg.
- Po 104 tyg. terapii wykazano IS różnice na korzyść WIL/MET w ocenie następujących punktów końcowych: działań niepożądanych (DN) ogółem, DN związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia DN, pozostałych klinicznie istotnych DN ogółem oraz pozostałych klinicznie istotnych DN związanych z obrzękiem.
- Częstość występowania zgonów po 2 latach leczenia w obu analizowanych grupach była zbliżona (brak różnic IS) oraz nie przekraczała 0,5%.
- Brak przypadków zgonów, bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem. Wykazano IS różnice na korzyść WIL/MET w częstości występowania zawału mięśnia serca.
- Wykazano IS różnice na korzyść WIL/MET w szansie wystąpienia następujących DN: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie oraz obrzęk obwodowy (104 tyg.)
- W przypadku pozostałych ocenianych po 104 tyg. leczenia DN (rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne działania niepożądane, klinicznie istotne działania niepożądane CCV oraz klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM) nie uzyskano różnic IS pomiędzy WIL a GLI.

#### WIL/MET vs GLK/MET

- Wykazano IS różnice na korzyść WIL/MET dla takich punktów końcowych jak: działania niepożądane związane z leczeniem, astenia, drżenie oraz pocenie się.
- W przypadku pozostałych DN nie wykazano różnicy IS.

#### WIL/GLI vs PL/GLI

- IS różnice na korzyść WIL/GLI zanotowano w następujących punktach końcowych: rezygnacja z badania ogółem oraz bezsenność.
- IS wyniki na korzyść PL/GLI zaobserwowano w przypadku: osłabienia oraz infekcji górnych dróg oddechowych.
- Nie odnotowano IS różnic w szansie wystąpienia następujących punktów końcowych: rezygnacja z badania z powodu DN, z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne DN, DN ogółem.
- W czasie trwania badania nie odnotowano zgonów.
- Następujące DN: osłabienie, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, ból głowy, drżenie, nadmierne pocenie, zapalenie zatok, ból pleców, zmęczenie oraz hiperlipidemia występowały nieznacznie częściej w grupie pacjentów poddanych terapii WIL/GLI vs PL/GLI.

#### WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

- W 24-tyg. leczenia nie odnotowano IS różnic dla porównania WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI w szansie wystąpienia zgonów, rezygnacji pacjentów z badania ogółem, rezygnacji z badania z powodu DN, DN ogółem oraz poważnych DN.
- Nie wykazano IS dla większości DN według System Organ Class (SOC) oraz występujących u  $\geq 2\%$  pacjentów. Jedynie w przypadku zaburzeń związanych z układem nerwowym, zaburzeń skórnych oraz związanych z tkanką podskórną, jak również w szansie wystąpienia nadmiernego pocenia pomiędzy porównywanymi grupami wykazano różnice IS na korzyść PL/MET/GLI.

#### Wildagliptyna vs insulinoterapia (pośrednia analiza porównawcza)

- Nie wykazano IS różnic w szansie wystąpienia: rezygnacji pacjentów z badania z powodu DN, DN ogółem, poważnych DN, jak również większości DN pogrupowanych według SOC oraz poszczególnych DN (zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, zapalenie gardła, oraz bóle pleców).
- Różnice IS na korzyść insulinoterapii wykazano jedynie w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.
- W przypadku zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego wykazano IS różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść terapii WIL.
- Zarówno w grupie WIL/MET/GLI, jak i w grupie GLARG/MET/GLI nie odnotowano zgonów.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano dwa instrumenty podziału ryzyka:



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w 100-letnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii: wildagliptyną (Galvus) w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem (terapię dwulekową) albo z metforminą i glimepirydem (terapia trójlekowa) w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu z odpowiednio – metforminą w połączeniu z glimepirydem, glimepirydem w połączeniu z placebo albo insuliną glargine w połączeniu z metforminą i glimepirydem.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badań randomizowanych), że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania schematu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W ramach analizy rozważono dwa warianty, a dla każdego z nich dwa scenariusze sytuacyjne:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

### Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:

#### Zalecenia PTD 2013 (Polska)

- Monoterapia metforminą (przy nietolerancji metforminy inhibitory DPP4 / sulfonilomocznik)
- Terapia dwulekowa (metformina + 1 lek z grupy: sulfonilomocznik / inhibitory DPP-4)
- Terapia trójlekowa (metformina + 2 leki z grupy: sulfonilomocznik / inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy / inhibitory DPP-4 / agoniści receptora GLP-1)
- Insulina bazowa (insulina NPH, analog długodziałający)

#### Zalecenia AACE 2013 (USA)

- Terapia dwulekowa metformina + inhibitor DPP-4 / pioglitazon tiazolidynodion / sulfonilomocznik
- Terapia trójlekowa (inhibitory DPP-4 (wildagliptyna) / agoniści receptora GLP + metforminą + tiazolidynodion / sulfonilomocznik

#### Zalecenia ADA 2013 (USA)

- Monoterapia metforminą
- Przy braku skuteczności metforminy: antagoniści receptora GLP-1 / insulina.
- Brak informacji o wildagliptynie

#### Zalecenia CDA 2013 (Kanada)

- Leczenie zindywidualizowane: inhibitory DPP-4 (w tym: sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).

#### Zalecenia ADA/EASD2012 (USA)

##### Monoterapia metforminą

- Kombinacja 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych (sulfonilomocznik, tiazolidynodion, inhibitory DPP-4- w tym wildagliptyna, agoniści GLP-1)
- W przypadku braku skuteczności ww. opcji zalecana insulinoterapia

#### Zalecenia IDF 2012 (Belgia)

- Monoterapia metforminą lub sulfonilomocznik / inhibitory alfa-glukozydazy
- Metformina + inhibitory alfa-glukozydazy / inhibitory DPP-4 / tiazolidynodion
- Insulina lub wprowadzenie trzeciego środka doustnego (inhibitor alfa-glukozydazy / inhibitor DPP-4 / tiazolidynodion / antagonist receptor GLP-1)

#### Zalecenia ACP 2012 (USA)

- Monoterapia metforminą

- Dodanie drugiego leku do metforminy
- Brak informacji o wildagliptynie

#### Zalecenia SIGN 2010 (Szkocja)

- Inhibitory DPP-4 (w tym wildagliptyna)
- U pacjentów otyłych przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznik zalecany agonista receptora GLP-1
- Insulinoterapii + kontynuacja doustnej terapii metforminą i sulfonilomocznikiem
- Antagoniści receptora GLP-1 dodawane jako trzeci lek

#### Zalecenia NICE 2010 (Wielka Brytania)

- Monoterapia metforminą / sulfonilomocznikiem
- Przy braku skuteczności ww. terapii inhibitory DPP-4 / tiazolidinonid / agoniści GLP-1
- Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) zamiast sulfonilomocznika w ramach II linii
- Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w skojarzeniu z metforminą w I linii, gdy kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje niewystarczająca.

#### Zalecenia AACE/ACE2009 (USA)

- Monoterapia (metformina / tiazolidynodiony / inhibitory DPP-IV / inhibitory  $\alpha$ -glukozydaz)
- Terapia skojarzona (metformina + sulfonilomocznik / inhibitor DPP-IV, agonista receptora GLP-1 / glinid)
- Trójlekowa terapia (w populacji pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania metforminy): metformina + agonista GLP-1 + TZD; metformina + agonista GLP-1 + glinid; metformina + agonista GLP-1 + sulfonilomocznik; metformina + inhibitor DPP-IV + TZD; metformina + inhibitor DPP-IV + glinid; metformina + inhibitor DPP-IV + sulfonilomocznik.

#### Rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Galvus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2:

##### SMC 2013 (Szkocja)

- Niezalecana terapia trójlekowa (wildagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą)

Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC wniosku dot. oceny leku Galvus w omawianych wskazaniach.

##### AWMSG 2013 (Walia)

- Niezalecana terapia trójlekowa (wildagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą)

Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie złożył do NHS wniosku dot. oceny leku Galvus w omawianych wskazaniach.

##### DHMA 2012 (Dania)

- Zalecana monoterapia metforminą
- Zalecana terapia skojarzona: wildagliptyna + metformina / sulfonilomocznik / glitazon)

##### PBAC 2010 (Australia)

- Zalecana terapia dwulekowa: wildagliptyna + metformina / sulfonilomocznik)
- Niezalecana terapia trójlekowa: wildagliptyna + metformina + sulfonilomocznik)

Uzasadnienie: brak

##### SMC 2009 (Szkocja)

- Zalecana terapia dwulekowa (wildagliptyna + sulfonilomocznik)

##### PTAC 2009 (Nowa Zelandia)

- Niezalecana terapia wildagliptyną (Galvus) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

##### HAS 2008 (Francja)

- Zalecany lek Galvus 30 i 60 tabl. w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 przy 65% refundacji

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-20/2013; „Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2”, październik 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 4 listopada 2013r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Novartis Poland Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 234/2013 z dnia 4 listopada 2013  
w sprawie oceny leku Galvus (wildagliptyna)  
EAN 5909990066582, w dwu- i trzylekowej terapii doustnej  
stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.*

*Rada proponuje refundację produktu leczniczego Galvus:*

*- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:*

*- metforminą, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana ( $HbA1c > 7,0$ ), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji lub;*

*- pochodnymi sulfonilomocznika, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana ( $HbA1c > 7,0$ ), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie metforminy jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;*

*- w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:*

*- pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi (przez co najmniej 3 miesiące) nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii ( $HbA1c > 7,0$ ).*

*Kontynuowanie terapii produktem Galvus może być stosowane powyżej 6 miesięcy jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie  $HbA1c$  o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy).*

*Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej z 30% odpłatnością dla pacjenta.*

*W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Galvus, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.*



## Uzasadnienie

*Produkt leczniczy Galvus (wildagliptyna) należy do grupy leków będących inhibitorami DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za degradację inkretyn. W badaniach klinicznych wysokiej jakości (non-inferiority) wykazano, że zastosowanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonilomocznika jest nie mniej skuteczne niż pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzone drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA1c lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Leczenie wildagliptyną powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, u których obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie tzn: redukcję HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy.*

## Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia (pisma z dnia 06.09.2013 znak: MZ-PLR-460-19387-2/MKR/13, MZ-PLR-460-19388-2/MKR/13) dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; oraz tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 we wskazaniu leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2:

w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDACTED]

[REDACTED]

w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- [REDACTED]

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) - lek, dostępny w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji) [REDACTED]

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582.

## Problem zdrowotny

Jak w stanowisku 233/2013.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Jak w stanowisku 233/2013.

## Alternatywne technologie medyczne

Jak w stanowisku 233/2013.

## Skuteczność kliniczna

Jak w stanowisku 233/2013.

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku 233/2013.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku 233/2013.

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku 233/2013.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku 233/2013.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku 233/2013.

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku 233/2013. .

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku 233/2013.

**Dodatkowe uwagi Rady**

Jak w stanowisku 233/2013.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-20/2013; „Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2”, październik 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 4 listopada 2013r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Novartis Poland Sp. z o.o..

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych określonych w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r., zawierających substancję telmisartanum, bisoprololum w niewydolności serca, z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.*

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych określonych w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r., zawierających substancję spironolactonum, propranololum, karwedilolum, metoprololum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz bisoprololum u dzieci do 18 roku życia.*

**Uzasadnienie**

*Stosowanie bisoprololu, propranololu, karwedilolu, metoprololu i furosemidu w omawianych wskazaniach stanowi zaakceptowaną od wielu lat praktykę kliniczną. Stosowanie telmisartanu i spironolactonum w populacji pediatrycznej wymaga potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków,



środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia**

Lp. w zał. A1a	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
<b>Bisoprolol - Niewydolność serca w przypadkach innych niż wymienione w CHPL</b>			
202	Bisoratio 10, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015114
203	Bisoratio 5, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015015
204	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633852
205	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633791
<b>Propranolol - Leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 rż. Propranolol - Profilaktyka napadów anoksemicznych - u dzieci do 18 rż. Propranolol - Leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu - u dzieci do 18 rż.</b>			
909	Propranolol WZF, tabl. , 10 mg	50 tabl. (2 blist.po 25szt.)	5909990112111
910	Propranolol WZF, tabl. , 40 mg	50 tabl. (2 blist.po 25szt.)	5909990112210
<b>Karwedilol - Zastoinowa niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia</b>			
247	Atram 6,25, tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570454
248	Avedol, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074051
249	Carvedigamma 6,25 mg, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419685
250	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727100
251	Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338788
252	Carvetrend, tabl. , 3,125 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016814
253	Carvetrend, tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016913
254	Coryol , tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (blist.)	5909990983315
255	Coryol 3,125, tabl. , 3,125 mg	30 tabl.	5909990216604
256	Dilatrend, tabl. , 6,25 mg	30 tabl.	5909990716111
257	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990048465
258	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	100 tabl.	5909990048472
259	Symtrend, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074792
260	Vivacor , tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687886
261	Vivacor , tabl. , 6,25 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687893
<b>Metoprolol - Niewydolność serca - u dzieci do 18 roku życia</b>			
722	Metocard, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034420
723	Metocard, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034529
<b>Telmisartan - Niewydolność serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)</b>			
1168	Actelsar, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990891863
1169	Micardis, tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990440726
1170	Micardis, tabl. , 80 mg	14 tabl.	5909990440818
1171	Micardis, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990440825
1172	Pritor, tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990463428
1173	Pritor, tabl. , 80 mg	14 tabl.	5909990463510
1174	Pritor, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990463527
1175	Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990840472
1176	Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990840557
1177	Telmix, tabl., 40 mg	28 szt	5909990974863
1178	Telmix, tabl., 80 mg	28 szt	5909990974979

1179	Telmizek, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990902002
1180	Telmizek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990902095
1181	Tezeo , tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990818082
1182	Tezeo , tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990818150
1183	Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909997077604
1184	Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909997077673
<b>Spirololakton - Niewydolność serca - u dzieci do 18 roku życia</b>			
1127	Spirolol, tabl. , 25 mg	20 tabl. (1 blist.po 20 szt.)	5909990110216
1128	Spirolol, tabl. , 25 mg	100 tabl.	5909990110223
1129	Spirolol, tabl. , 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990673124
1130	Verospiron, tabl. , 25 mg	20 tabl.	5909990117215
1131	Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990488414
1132	Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990488513
<b>Furosemid - Leczenie nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca u dzieci</b>			
492	Furosemidum Polfarmex, tabl. , 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990223794
493	Furosemidum Polpharma, Furosemidum, tabl. , 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990135028

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

## Problem zdrowotny

### Niewydolność serca

Niewydolność serca (NS) zgodnie z definicją wytycznych ESC 2012 jest zespołem klinicznym będącym wynikiem nieprawidłowości budowy lub czynności serca, która powoduje niezdolność serca do dostarczania tlenu w ilości pokrywającej zapotrzebowanie metaboliczne tkanek pomimo prawidłowych ciśnień napełniania.

Częstość występowania niewydolności serca w populacji europejskiej ocenia się na 0,4-2% (6,5-10 mln osób), w Polsce choruje na nią około 1 miliona osób. Na podstawie badań epidemiologicznych wynika, iż zapadalność i chorobowość na NS rośnie wraz z wiekiem. Na ich podstawie szacuje się, iż występuje ona u chorych powyżej 75 rż. Najwyższa chorobowość dotyczy pacjentów po 70 roku życia. Największą zapadalność na NS obserwuje się u mężczyzn i postępuje wraz z wiekiem. Wzrost związanej z wiekiem zapadalności na tę chorobę u kobiet rozpoczyna się o około 5–10 lat później niż u mężczyzn.

Niewydolność serca jest jednostką chorobową o złym rokowaniu. W ciągu roku od chwili rozpoznania niewydolności serca umiera 20–30 proc. chorych. Największa śmiertelność roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ona ok. 40–50 proc.

W pierwszej kolejności należy ustalić przyczynę wystąpienia niewydolności serca, co umożliwi wybór odpowiedniego leczenia. W postępowaniu niefarmakologicznym należy stosować się do następujących zaleceń: kontroli masy ciała, ograniczenia spożycia soli kuchennej i płynów, edukacji chorego i jego rodziny, zakazu palenia tytoniu, prewencji infekcji grypy i zapalenia płuc poprzez szczepienia ochronne. Duże znaczenie ma również unikanie leków nasilających NS: glikokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków antyarytmicznych, leków przeciwdepresyjnych oraz  $\alpha$ 1-blokerów.

Zgodnie z zaleceniami ESC (European Society of Cardiology) leczenie farmakologiczne niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (skurczowej niewydolności serca) opiera się na stosowaniu diuretyków

w połączeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby, czyli inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE),  $\beta$ -blokerów, blokerów receptora angiotensynowego (ARB) i antagonistów receptora mineralo-kortykoidowego (MRA).

### Kardiomiopatia przerostowa

Kardiomiopatia przerostowa (Hypertrophic Cardiomyopathy – HCM) jest złożoną chorobą mięśnia sercowego, która charakteryzuje się przerostem lewej komory. Kardiomiopatia przerostowa jest chorobą występującą od urodzenia. Natomiast w większości przypadków zmiany przerostu mięśnia lewej komory ujawniają się dopiero w okresie dojrzewania, po 12. roku życia.

Stopień przerostu mięśnia sercowego, jak również etiologia kardiomiopatii przerostowej u dzieci jest różna. Przerost mięśnia lewej komory najczęściej jest asymetryczny. U około 30% dzieci występuje ograniczony przerost dotyczący tylko jednego segmentu serca. Najczęściej zajęta jest przegroda międzykomorowa

i przednio-boczna wolna ściana lewej komory, często występuje przerost koncentryczny i sporadycznie przerost okolicy koniuszka.

Do przyczyn wystąpienia kardiomiopatii przerostowej zalicza się: mutację białek sarkomerowych, glikogenozy (np. chorobę Pompego), lizosomalne choroby spichrzeniowe, cytopatie, mitochondrialne zespoły genetyczne i inne (otyłość, trening sportowy, amyloidozę, niemowlęta matek chorych na cukrzycę).

W kardiomiopatii przerostowej wyróżnia się postać:

- bez zawężenia drogi odpływu (HNCM, hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy);
- z zawężeniem drogi odpływu (HOCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy)

Kardiomiopatia przerostowa występuje u około 0,2% populacji (1/500 osób) i jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.

U pacjentów bez objawów podmiotowych nie jest wymagane leczenie farmakologiczne tylko obserwacja. U chorych z objawami podmiotowymi stosuje się  $\beta$ -bloker (w szczególności propranolol do 480 mg/d), bloker kanału wapniowego (wemarapril 40-480 mg/d), które stosuje się w szczególności przy nieskuteczności  $\beta$ -blokerów. W przypadku pacjentów z zawężeniem drogi odpływu lewej komory należy zachować ostrożność w stosowaniu blokerów kanału wapniowego. Również w tej grupie pacjentów, ale w zaawansowanym stadium choroby należy rozważyć stosowanie dizapiramid, który niekiedy stosowany jest łącznie z  $\beta$ -blokerami. Ponadto, w tej grupie chorych (kardiomiopatia z zawężeniem drogi odpływu lewej komory) nie należy stosować nifedypiny, nitrogliceryny, glikozydów naparstnicy oraz inhibitorów ACE. U chorych z migotaniem przedsionków skutecznie działa amiodaron. W przewlekłym migotaniu przedsionków stosuje się leczenie przeciwkrzepliwie doustnym koagulantem.

Kardiomiopatia przerostowa zwłaszcza z zawężeniem drogi odpływu należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej. Szacuje się, że wynosi ono 6% rocznie u dzieci i 3–4% rocznie u dorosłych. Szacuje się, że blisko 25% chorych na kardiomiopatię przerostową dożywa 75 i więcej lat.

#### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. U dzieci poniżej 10. r. nadciśnienie tętnicze ma najczęściej charakter objawowy. Spowodowane jest mięszszowymi chorobami nerek, zwężeniem tętnicy nerkowej, koarktacją aorty oraz może być uwarunkowane hormonalnie. Przy rozpoznawaniu nadciśnienia u dzieci należy zwrócić uwagę na obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej. Duże znaczenie ma również stwierdzenie rodzinnego występowania nadciśnienia.

Definicja nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży:

- nadciśnienie – średnia wartość SCT-skurczowe ciśnienie tętnicze i (lub) RCT – rozkurczowe ciśnienie tętnicze przynajmniej z trzech niezależnych pomiarów  $\geq 95$ . centyla dla płci, wieku i wzrostu;
- stan przed-nadciśnieniowy – średnia wartość SCT i (lub) RCT przynajmniej z trzech niezależnych pomiarów  $\geq 90$ . centyla, ale  $< 95$ . centyla dla płci, wieku i wzrostu młodzież z CT (ciśnienie tętnicze)  $> 120/80$  mm Hg;
- nadciśnienie "białego fartucha" CT  $> 95$ . centyla w gabinecie lekarskim, ale prawidłowe poza placówkami ochrony zdrowia;
- prawidłowe CT-SCT i RCT  $< 90$ . centyla dla płci, wieku i wzrostu.

Szczególne znaczenie ma leczenie nefarmakologiczne, w tym zwalczanie nadwagi i otyłości, zwiększenie aktywności fizycznej. Sposoby leczenia nefarmakologicznego są podobne jak u dorosłych. Przy leczeniu farmakologicznym dawki leków powinny być mniejsze i dostosowane do masy ciała dziecka. Wskazaniem do farmakoterapii u dzieci jest objawowe lub wtórne nadciśnienie tętnicze, nieskuteczność modyfikacji stylu życia i diety, objawy uszkodzenia narządów (serce, nerki, siatkówka) oraz współistnienie cukrzycy. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego u dzieci należy rozpoczynać od jednego leku z następujących grup: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), bloker receptorów angiotensyny, beta-bloker, bloker kanałów wapniowych, leki moczopędne.

Nieleczone nadciśnienie może prowadzić do wielu powikłań takich jak: choroba niedokrwienna serca, zawał serca, niewydolność serca, retinopatia oraz niewydolność nerek. Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego można uzyskać stosując leki hipotensyjne oraz wprowadzając modyfikację stylu życia.

#### Napady anoksemiczne (hipoksemiczne)

Charakterystycznym objawem tetralogii Fallota i innych wad wrodzonych serca o podobnych zaburzeniach hemodynamicznych są napady hipoksemiczne. Napad powstaje wskutek zmniejszenia przepływu krwi przez płuca, które jest spowodowane skurczem stożka tętnicy płucnej. W wyniku zmniejszenia przepływu krwi przez



płuca obniża się poziom tlenu we krwi tętniczej i powstaje niedotlenienie mózgu. Najczęściej pojawiają się one między 6 miesiącem życia a 2 rokiem życia, wraz z rozwojem naturalnej aktywności ruchowej dziecka.

Oprócz wysiłku fizycznego napad może być prowokowany przez uraz, stres psychiczny, defekację, zmianę temperatury otoczenia, lub mogą występować bez uchwytnej przyczyny. Napad anoksemiczny rozpoczyna się narastającą sinicą, przyspieszeniem liczby oddechów, niepokojem lub krzykiem. Często występuje utrata przytomności, drgawki, zblednięcie oraz uogólniona wiotkość.

Celem leczenia jest zwiększenie przepływu krwi przez płuca. Postępowanie w napadzie hipoksemicznym rozpoczyna się od ułożenia dziecka z kolanami przygiętymi do klatki piersiowej, co zwiększa napływ krwi do płuc oraz podania tlenu przez maskę. Leczenie farmakologiczne polega na podaniu dolantyny domięśniowo w dawce 1mg/kg mc. oraz wyrównaniu kwasicy wodorowęglanem sodu. Jeżeli napad nie ustępuje należy podać propranolol dawce 0,1 mg/kg mc. powoli, dożylnie przez 5-10 minut. W skrajnych przypadkach może zaistnieć konieczność znieczulenia ogólnego. Propranolol stosuje się również przez krótki okres doustnie w profilaktyce napadów w dawce 1 mg/kg mc., doustnie.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

### Bisoprolol

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki

Kod ATC: C 07 AB 07

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

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 10 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Produktu leczniczego Bisoratio 5 i 10 nie zaleca się stosować u dzieci w wieku do 12 lat ze względu na brak badań z zastosowaniem preparatu w tej grupie wiekowej.

Produktu leczniczego Coronal 5 i 10 nie zaleca się stosować u dzieci ze względu na brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu u dzieci.

### Karwedilol

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykolytyki, leki blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne

Kod ATC: C 07 AG 02

Karwedilol jest nieselektywnym lekiem beta-adrenolitycznym o działaniu rozszerzającym naczynia i przeciwutleniającym. Działanie rozszerzające naczynia jest wynikiem selektywnego blokowania receptorów alfa-1-adrenergicznych. Karwedilol zmniejsza obwodowy opór naczyniowy poprzez rozszerzenie naczyń i hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron na skutek działania beta-adrenolitycznego. Aktywność reninowa osocza zmniejsza się, a zatrzymanie płynów występuje rzadko.

Karwedilol nie ma wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i – analogicznie jak propranolol – wywiera działanie stabilizujące błony.

Karwedilol jest racemiczną mieszaniną 2 stereoizomerów. W modelu zwierzęcym oba enancjomery wykazują działanie blokujące receptory alfa. Hamujący wpływ na receptory beta-adrenergiczne polega na nieselektywnym blokowaniu receptorów beta-1 i beta-2-adrenergicznych i wiąże się z działaniem lewoskrętnego enancjomeru karwedilolu.

Karwedilol jest skutecznym przeciwutleniaczem i zmniejsza ilość wolnych rodników tlenowych. Przeciwutleniające właściwości karwedilolu i jego metabolitów wykazano w badaniach in vitro i in vivo na zwierzętach oraz w badaniach in vitro z wieloma rodzajami komórek ludzkich.

Badania kliniczne wykazały, że jednakowy wpływ karwedilolu na rozszerzenie naczyń i blokadę beta-adrenergiczną przejawia się w następujący sposób:

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia tętniczego nie wiąże się z jednoczesnym zwiększeniem całkowitego oporu obwodowego, co można zaobserwować w przypadku leków o działaniu wyłącznie beta-adrenolitycznym. Czynność serca ulega nieznacznemu zwolnieniu. Przepływ krwi przez nerki i czynność nerek nie zmieniają się. Utrzymywany jest obwodowy przepływ krwi, dzięki czemu rzadko występuje uczucie ziębnienia kończyn (często obserwowane podczas stosowania leków o działaniu wyłącznie beta-adrenolitycznym).

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, karwedilol podczas długotrwałego stosowania przeciwdziała niedokrwieniu i objawom dławicowym. Karwedilol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze komór serca.

U pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory lub z przewlekłą niewydolnością serca karwedilol wpływa korzystnie na parametry hemodynamiczne i poprawia frakcję wyrzutową.

Karwedilol nie zmienia stosunku lipoprotein o dużej gęstości do lipoprotein o małej gęstości (HDL/LDL). Nie zaburza równowagi elektrolitowej.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 37,5 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

#### Metoprolol

Grupa farmakoterapeutyczna: leki beta-adrenolityczne; selektywne.

Kod ATC: C07 AB 02.

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

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 0,15 g.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane): Brak danych.

#### Propranolol

Grupa farmakoterapeutyczna: leki  $\beta$ -adrenolityczne, nieselektywne.

Kod ATC: C 07 AA 05.

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

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 0,16 g.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Propranolol stosuje się u dzieci w profilaktyce migreny – dawkowanie:

- dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 20 mg dwa lub trzy razy na dobę

- dzieci w wieku od 12 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

#### Furosemid

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne pętlowe; pochodne sulfonamidowe.

Kod ATC: C03 CA 01.

Furosemid należy do pętlowych leków moczopędnych o bardzo silnym działaniu.

Działa we wstępującej części pętli Henlego gdzie hamuje resorpcję zwrotną jonów chlorkowych i wtórne wchłanianie jonów sodowych w tym odcinku nefronu. Występowanie dużych stężeń jonów sodowych w dalszym odcinku nefronu, zwiększa wydzielanie do światła kanalika jonów potasu, co może być przyczyną hipokaliemii. Ponadto pętlowe leki moczopędne nieznacznie zmniejszają reabsorpcję sodu w cewkach proksymalnych.

Furosemid zwiększa również wydalanie w moczu jonów wapnia, magnezu oraz fosforanów. Zmniejsza wydalanie kwasu moczowego, co może być przyczyną hiperurykemii. Działanie przeciwnadciśnieniowe furosemidu jest wynikiem zmniejszenia objętości krwi krążącej. Furosemid zmniejsza ponadto napięcie ścian naczyń krwionośnych. U niektórych pacjentów zwiększa stężenie glukozy w surowicy krwi.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 40 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Ze względu na postać farmaceutyczną preparatu - tabletki, Furosemidum Polpharma nie należy stosować u niemowląt i dzieci, które nie potrafią połknąć tabletki.

Zwykle stosuje się dawki od 1 mg do 3 mg/kg masy ciała dziecka raz na dobę. Nie należy stosować dawek większych niż 40 mg na dobę niezależnie od masy ciała dziecka. W leczeniu długotrwałym preparat Furosemidum Polpharma należy stosować w najmniejszej dawce skutecznej.

#### Spironolakton

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu.

Kod ATC: C03 DA 01.

Tego typu substancje są konkurencyjnymi antagonistami działania mineralo-kortykoidosteroidów, spośród których aldosteron jest najsilniejszym i naturalnie występującym hormonem. Spironolakton działa pierwotnie przez konkurencyjne łączenie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej pętli kanalika nerkowego. Spironolakton powoduje zwiększenie ilości wydalanego sodu, wody z zachowaniem potasu. Dzięki mechanizmowi działania spironolakton działa zarówno jako lek moczopędny, jak i lek obniżający ciśnienie.

Zwiększone stężenie aldosteronu występuje w pierwotnym i wtórnym hiperaldosteronizmie. Stany obrzękowe związane z wtórnym hiperaldosteronizmem mogą być spowodowane zastoinową niewydolnością krążenia, marskością wątroby oraz zespołem nerczycowym. W tych stanach spironolakton zapewnia skuteczne leczenie obrzęków oraz przesięków.

Spironolakton skutecznie obniża ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi w pierwotnym i wtórnym hiperaldosteronizmie. Jest również skuteczny w większości przypadków nadciśnienia samoistnego.

Działając jako antagonistą aldosteronu spironolakton hamuje wymianę sodu na potas w nerkowym kanaliku dystalnym i pomaga zapobiegać zmniejszeniu stężenia potasu.

W stosunkowo dużych stężeniach spironolakton może zahamować biosyntezę aldosteronu. Teoretycznie takie działanie powinno powodować aktywność moczopędną. Jednakże nie jest prawdopodobne wystąpienie tego typu działania w stężeniach terapeutycznych.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 75 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Początkowa dawka dobową wynosi zwykle od 2 do 3 mg na kilogram masy ciała dziecka. W zależności od potrzeby produkt może być podawany w jednej dawce lub 2-4 dawkach podzielonych. Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 200 mg na dobę. Następnie dawka powinna być zmniejszona do dawki podtrzymującej. Dobowa dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 1 do 1,5 mg na kilogram masy ciała dziecka.

#### Telmisartan

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II.

Kod ATC: C09 CA 07.

Telmisartan jest czynnym po zastosowaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT1). Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT1. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT2 oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godz. i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godz.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 40 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, nie zaleca się podawania produktu Pritor dzieciom w wieku poniżej 18 lat.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Według ekspertów klinicznych, alternatywne technologie medyczne w analizowanych wskazaniach obejmują:

- Niewydolność serca w przypadkach innych niż wymienione w CHPL:
  - Leki moczopędne – przy retencji płynów (furosemid, duże dawki spironolaktonu)
  - Leki I rzutu – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartany (np. telmisartan w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI)
  - Leki II rzutu – karwedilol ewentualnie metoprolol, propranolol (rzadko obecnie stosowany),
  - Lek II rzutu – digoksyna (tachyarytmia, niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową)
- Profilaktyka napadów anoksemicznych - u dzieci do 18 roku życia
  - Podstawowym lekiem w profilaktyce napadów anoksemicznych jest propranolol
- Leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu - u dzieci do 18 roku życia
  - Propranolol obok metoprololu należy do betablokerów stosowanych jako leki pierwszego rzutu w kardiomiopatii przerostowej z zawężaniem drogi odpływu
- Zastoinowa niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia
  - Leki moczopędne – przy retencji płynów (furosemid, duże dawki spironolaktonu)
  - Leki I rzutu – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartany (np. telmisartan w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI)
  - Leki II rzutu – carvedilol ewentualnie metoprolol
  - Lek II rzutu – digoksyna (tachyarytmia, niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową)
- Leczenie nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca u dzieci – furosemid
  - Leki moczopędne – przy retencji płynów (furosemid, duże dawki spironolaktonu)
  - Leki I rzutu – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartany (np. telmisartan w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI)
  - Leki II rzutu – carvedilol ewentualnie metoprolol,
  - Lek II rzutu – digoksyna (tachyarytmia, niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową)
  - Ostra niewydolność serca – furosemid
- Niewydolność serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)
  - Leki I rzutu - sartany (np. telmisartan) stosowane są w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI, brak opisanych doświadczeń u dzieci w stosowaniu sartanów w niewydolności serca u dzieci. Są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### Bisoprolol w leczeniu niewydolności serca u dorosłych

Analiza przedmiotu wykazała, iż wskazania rejestracyjne dla wszystkich preparatów zawierających bisoprolol, nierefundowanych nie są zbieżne z ocenianymi wskazaniami pozarejestrycyjnymi w przypadku 122 preparatów (brak wskazania NS). 147 preparatów jest zbieżnych ze wskazaniem pozarejestrycyjnym (brak zawężenia NS ogółem) oraz 32 preparaty są częściowo zbieżne (brak zawężenia NS w LVEF).

Dwie substancje czynne: karwedilol i nebivolol są zbieżne z analizowanym wskazaniem pozarejestrycyjnym bisoprololu: leczenie wspomagające umiarkowanej do ciężkiej stabilnej niewydolności serca lub przewlekła niewydolność serca lub leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej przewlekłej niewydolności serca jako leczenie uzupełniające standardową terapię u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej).

Przegląd rekomendacji klinicznych potwierdził, iż beta-blokery są wskazane w leczeniu niewydolności serca jednak wskazanie dla bisoprololu było zgodne z ChPL (przewlekła niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa  $\leq 35\%$  w echokardiogramie)).

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne dla ocenianej interwencji w leczeniu niewydolności serca u dorosłych. Badania włączone do przeglądów systematycznych oceniały efektywność kliniczną bisoprololu w leczeniu populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem w ChPL. Odnaleziono tylko 2 badania RCT spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Populacja pacjentów włączonych do badań charakteryzują się łżejszą dysfunkcją lewej komory serca  $\leq 45\%$  (CIBIS-ELD) oraz łagodniejszą postacią NS: I i II klasa wg NYHA (Aygul 2009) niż w zarejestrowanym wskazaniu.

Analiza przeprowadzona na podstawie 2 badań RCT wykazała, iż zastosowanie bisoprololu w leczeniu pacjentów z łagodniejszą postacią NS (I i II stopień wg NYHA) poprawia istotne klinicznie efekty zdrowotne (poprawa LVEF, częstość rytmu serca, niewydolność serca wg NYHA). Należy jednak podkreślić, iż siła dowodów dla efektów zdrowotnych, mających szczególne znaczenie dla pacjenta jest średnia, ze względu na zbyt krótkie

okresy obserwacji. Można zatem stwierdzić, iż wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie bisoprololu we wskazaniu innym niż w ChPL jest ograniczone.

W badaniu włączonym do oceny efektywności klinicznej (CIBIS-ELD) nie wykazano znaczącej różnicy w tolerancji bisoprololu i karwedilolu u pacjentów z NS. Najczęściej odnotowywano: bradykardię, niedociśnienie, zmęczenie, powstanie nowego bloku AV.

Według danych o działaniach niepożądanych zbieranych przez FDA od 2004 do 2012 roku, najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca (bradykardia), zaburzenia neurologiczne (zawroty głowy, omdlenia, zaburzenia czucia, utrata przytomności, niedoczulica, senność) oraz zaburzenia naczyniowe. Podobna sytuacja występuje w profilu bezpieczeństwa zaprezentowanym w ChPL, tylko że częściej niż FDA występują zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

Profil bezpieczeństwa bisoprololu zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w analizowanych badaniach klinicznych i ChPL.

#### Karwedilol w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających karwedilol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Ponadto, nie zidentyfikowano nierefundowanych preparatów zawierających karwedilol, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne ze względu na fakt, iż nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat lub przeciwwskazanie do stosowania. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazania rejestracyjne obejmowałyby: zastoinowa niewydolność serca u dzieci.

Przegląd rekomendacji klinicznych potwierdził, iż badania analizujące zastosowanie beta-blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Jednak jak podkreśla WHO EML w zakresie zastosowania beta-blokerów, większość dowodów w pediatrii na temat niewydolności serca jest oparta na karwedilolu, należy zatem uznać karwedilol jako lek z wyboru u dzieci z niewydolnością serca oraz powinien on być umieszczony na eML.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, które wykorzystano do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. Oba opracowania włączyły badania o najwyższej wiarygodności: podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne. Odnaleziono również 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania opublikowane po dacie odciążenia analizowanych przeglądów systematycznych.

Wyniki badań pierwotnych wskazują na skuteczność karwedilolu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci niewydolności serca u dzieci.

Siła dowodów jest średnia ze względu na niską jakość dowodów naukowych. Jednak należy podkreślić, iż w zakresie zastosowania beta-blokerów, większość dowodów w pediatrii na temat niewydolności serca odnosi się do karwedilolu.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami układu oddechowego. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany przez FDA był zbieżny z profilem zaprezentowanym w ChPL. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

#### Metoprolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających metoprolol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających metoprolol, nierefundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.

Przegląd rekomendacji klinicznych (WHO EML 2008, ISHLT 2004) potwierdził, iż badania analizujące zastosowanie  $\beta$ -blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Jedynie WHO EML uważa, iż beta blokery powinny zostać umieszczone na eMLC jako leki w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Po przeprowadzeniu wyszukiwania badań pierwotnych opublikowanych po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych, zidentyfikowano 1 badanie RCT (Ghader 2009) porównujące metoprolol z placebo w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Wiarygodność badania jest niska, uzyskało 2 pkt na 5 w skali Jadad. Kolejnym ograniczeniem jest brak oceny istotnych punktów końcowych: zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; poprawa NS wg NYHA, hospitalizacja oraz krótki okres obserwacji. W badaniu Ghader 2009 analizowano wyłącznie poprawę LVEF, a okres obserwacji wynosił tylko 3 msc. Ponadto nie przedstawiono w analizowanej próbie klinicznej punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa dla metoprololu.

Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania metoprololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci jest ograniczone.

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

#### Propranolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających propranolol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających propranolol, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne. Brak we wskazaniu rejestracyjnym leczenia niewydolności serca. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.

Przegląd rekomendacji klinicznych (WHO EML 2008, ISHLT 2004) potwierdził, iż badania analizujące zastosowanie  $\beta$ -blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Jedynie WHO EML uważa, iż beta blokery powinny zostać umieszczone na eMLC jako leki w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, które wykorzystano do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. Przegląd systematyczny Frobel 2009 (Cochrane) oceniający zastosowanie beta blokerów w leczeniu niewydolności serca u dzieci oraz przegląd systematyczny Beggs 2008 analizujący terapie wykorzystywane w leczeniu niewydolności serca u dzieci. W obu przeglądach analizowano badanie Buchhorn 2001 oceniające efektywność kliniczną propranololu w porównaniu z placebo (obie interwencje podawane wraz z terapią standardową) w leczeniu NS u dzieci.

W analizowanym badaniu Buchhorn 2001 wykazano wyższość zastosowanej terapii propranololu podawanego wraz z terapią standardową w porównaniu do kontroli w punktach końcowych dotyczących poprawy niewydolności serca. W przeglądzie Frobel 2009 podkreślono, iż słabą stroną analizowanej próby klinicznej jest różnica w wieku dzieci włączonych do grup terapeutycznych. W grupie propranololu średnia wieku 9,2 tygodnie, natomiast w grupie kontroli 5,3 tygodnia. Młodsze niemowlęta mają wyższy płucny opór naczyniowy, a przy tym mniejszą zastawkę. Ta różnica wieku mogła przyczynić się do poprawy w grupie leczonej. Mając na uwadze niską jakość badania, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania propranololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci jest ograniczone.

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

#### Propranolol w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających propranolol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających propranolol, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne. Wskazanie rejestracyjne wyłącznie w leczeniu pacjentów dorosłych.

Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem dróg odpływu u dzieci.

Przeprowadzono przegląd rekomendacji klinicznych zastosowania propranololu w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci do 18 roku życia zarówno w Polsce, jak również w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Jednakże nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie propranololu w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie medycznym *Pediatric Cardiology*. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianych substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestracyjnych w innych krajach.

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

rytmu serca, oraz błędy medyczne. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany (zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe i zaburzenia psychiczne).

#### Propranolol w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających propranolol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających propranolol, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne, brak wskazania w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: profilaktyka napadów anoksemicznych u dzieci.

Przeprowadzono przegląd rekomendacji klinicznych zastosowania propranololu w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci zarówno w Polsce, jak również w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Jednakże nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 2 badania kliniczne (Gillete 1978, Ponce 1973) oceniające efektywność kliniczną propranololu w leczeniu napadów anoksemicznych.

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

W analizowanych badaniach wykazano, iż propranolol skutecznie wpływa na ograniczenie napadów anoksemicznych u dzieci. Wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania propranololu w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci jest ograniczone, ze względu na małą próbę kliniczną włączoną do badań.

#### Furosemid w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż w 2 preparatach zawierających furosemid wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne nie są rozdzielne. Zidentyfikowano 6 preparatów zawierających furosemid, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza ich wskazań rejestracyjnych wykazała, iż wskazania rejestracyjne dla wszystkich preparatów zawierających furosemid, nier refundowanych są zbieżne z ocenianymi wskazaniami pozarejestracyjnymi. Zidentyfikowano 2 inne substancje czynne (chlortalidonum, spironolactonum), których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: leczenie nadciśnienia u dzieci.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (NHBPEP 2004 oraz PTNT 2008/2011). NHBPEP 2004 podkreśla, iż furosemid, mimo że zalecany jest tylko w leczeniu obrzęków, może być użyteczny jako dodatkowy lek u dzieci z opornym na leczenie nadciśnieniem, natomiast Polskie wytyczne oparte na wytycznych ESC podkreślają, iż reguły wyboru leku przeciwnadciśnieniowego u dzieci są podobne jak u osób dorosłych. Przy leczeniu farmakologicznym dawki leków powinny być mniejsze, dostosowane do masy ciała dziecka i dobierane bardzo ostrożnie.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie furosemidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Należy zaznaczyć, iż amerykańskie wytyczne NHBPEP włączają furosemid do schematu leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci wyłącznie na podstawie opinii ekspertów.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA.

#### Furosemid w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla 2 preparatów zawierających furosemid wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są częściowo rozdzielne (lek stosowany u dzieci w obrzękach, które spowodowane są przez NS). Zidentyfikowano 9 preparatów zawierających furosemid, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza ich wskazań rejestracyjnych wykazała, iż wskazania rejestracyjne dla wszystkich preparatów zawierających furosemid, nier refundowanych są zbieżne lub częściowo zbieżne (obrzęki w NS) z ocenianymi wskazaniami pozarejestracyjnymi. Zidentyfikowano 1 inną substancję czynną (spironolactonum), której wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: leczenie niewydolności serca u dzieci. Wskazania są zbieżne lub częściowo zbieżne z analizowanym wskazaniem pozarejestracyjnym furosemidu.

Zidentyfikowano 2 rekomendacje kliniczne (ISHLT 2004 i WHO EML 2008) Według ISHLT 2004 pacjenci z zatrzymaniem płynów powinni otrzymywać leki moczopędne w celu osiągnięcia normolemii, natomiast WHO EML zatwierdza furosemid, jako lek z wyboru w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny Beggs 2008, w którym nie odnaleziono badań oceniających furosemid w leczeniu niewydolności serca u dzieci spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. W związku, iż w przeglądzie zawężono czas wyszukiwania w bazie medycznej PubMed od 1995 roku, przeprowadzono własne wyszukiwanie i odnaleziono 1 badanie kliniczne Eagle 1978 oceniające zastosowanie furosemidu w leczeniu obrzęków u dzieci z niewydolnością serca. Wyniki analizowanego badania klinicznego przedstawiane są dla klinicznie istotnych punktów końcowych w przypadku analizowanej jednostki chorobowej: szczytowy przepływ moczu, parametry laboratoryjne: stężenie sodu, działania niepożądane.

W analizowanym badaniu wykazano, iż furosemid skutecznie wpływa na zwiększenie przepływu moczu.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA.

#### Spironolakton w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż jest 6 preparatów refundowanych we wskazaniu pozarejestacyjnym. Dla wszystkich preparatów zawierających spironolakton wskazania rejestracyjne oraz pozarejestacyjne są częściowo rozdzielne: leczenie obrzęków przy NS u dzieci w oparciu o ciężar ciała dziecka. Zidentyfikowano 6 preparatów zawierających spironolakton, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych, gdzie ich wskazania są częściowo zbieżne ze sobą. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: niewydolność serca u dzieci.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (ISHLT 2004 i WHO EML 2008), gdzie m.in. WHO uznaje za zasadne stosowanie spironolaktonu w leczeniu niewydolności serca u dzieci pomimo ograniczonych dowodów naukowych w jego zastosowaniu u dzieci.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, które wykorzystano do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. Przegląd systematyczny Beggs 2008 analizujący terapie wykorzystywane w leczeniu niewydolności serca u dzieci. Ponadto, odnaleziono przegląd systematyczny dotyczący zastosowania spironolaktonu w leczeniu niewydolności serca u dzieci (Tavakkoli 2011).

Do przeglądów systematycznych włączono 1 badanie Hobbins 1981 spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Zaobserwowano polepszenie parametrów klinicznych przy zastosowaniu spironolaktonu u dzieci z NS.

Ze względu na niską jakość analizowanego badania oraz małą liczebność próby wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania spironolaktonu w leczeniu niewydolności serca u dzieci jest ograniczone.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z nieprawidłowościami w badaniach elektrolitów, zaburzenia rytmu serca oraz zaburzenia nerkowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do FDA.

#### Telmisartan w leczeniu niewydolności serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, że wszystkie preparaty zawierające telmisartan we wskazaniu rejestracyjnym oraz pozarejestacyjnym są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających telmisartan, nier refundowanych oraz refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych. Analiza ich wskazań rejestracyjnych wykazała, iż wskazania rejestracyjne dla wszystkich preparatów zawierających telmisartan nie są zbieżne ze sobą. Wyłącznie wskazanie jako: zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym nie leczenie NS.

Zidentyfikowano 3 inne substancje czynne (candesartanum cilexetilum, losartanum kalicum, valsartanum), których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: niewydolność serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI). Wszystkie ww. substancje czynne mają jako wskazanie rejestracyjne: niewydolność serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) z zawężeniem dla kandesartanu i losartanu: na populację osób starszych 60 r.ż.) lub LVEF<40% lub wystąpienie działań niepożądanych np. kaszel. Wskazania te są zbieżne (valsartan) lub częściowo zbieżne (kandesartan i losartan) z analizowanym wskazaniem pozarejestacyjnym telmisartanu.

W 2 aktualnych przeglądach systematycznych (Heran 2012, ACCF/AHA 2013), które oceniały między innymi zastosowanie telmisartanu w leczeniu niewydolności serca nie zidentyfikowano badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszego opracowania. W przeglądzie Heran 2012 ocenę efektywności klinicznej telmisartanu w leczeniu niewydolności serca oparto na badaniu REPLACE (Dunselman 2001), w których populację stanowili pacjenci ze stabilną chorobą niewydolności serca, którzy w trakcie leczenia stosowali inhibitory ACE. Z kolei do



przeгляdu ACCF/AHA 2013 włączono pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, nietolerujących inhibitorów ACE (TRANSCEND study). Obie populację nie są zgodne z analizowanym wskazaniem: pacjenci z niewydolnością serca nietolerujący inhibitorów ACE.

Po przeprowadzeniu wyszukiwania badań pierwotnych opublikowanych po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych, nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych zgłaszanych do FDA.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja**

### Bisoprolol w leczeniu niewydolności serca u dorosłych

Koszty ponoszone na substancje czynne bisoprololum przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych z niewydolnością serca (ok. 370 000 pacjentów) wynoszą ok. 27,7 mln PLN.

### Karwedilol w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci

Nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących częstości występowania zastoinowej niewydolności serca u dzieci i młodzieży, z tego względu populację docelową określono na liczebności populacji dzieci z niewydolnością serca. Roczne koszty finansowania karwedilolu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od 441 PLN (wariant minimalny) do 3 527 PLN (wariant maksymalny - 88 pacjentów).

### Metoprolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia

Roczne koszty finansowania metoprololu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od 359 PLN (wariant minimalny) do 2 874 PLN (wariant maksymalny).

### Propranolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Roczne koszty finansowania propranololu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od 91 PLN (wariant minimalny) do 730 PLN (wariant maksymalny).

### Propranolol w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci

Roczne koszty finansowania propranololu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od ok. 200 PLN (wariant minimalny) do ok. 350 PLN (wariant maksymalny).

### Propranolol w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci

Roczne koszty finansowania propranololu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od 2 554 PLN (wariant minimalny) do 2 561 PLN (wariant maksymalny).

### Furosemid w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci

Roczne koszty finansowania furosemidu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego wynoszą ok. 0,87 mln PLN (wariant podstawowy), a warianty skrajne mieszczą się w zakresie: od ok. 0,39 mln PLN (wariant minimalny) do ok. 1,4 mln PLN (wariant maksymalny).

### Furosemid w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Roczne koszty finansowania furosemidu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od ok. 1,1 tys. PLN (wariant minimalny) do ok. 9,0 tys. PLN (wariant maksymalny).

### Spironolakton w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Roczne koszty finansowania spironolaktonu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od ok. 12 tys. PLN (wariant minimalny) do ok. 97 tys. PLN (wariant maksymalny).

### Telmisartan w leczeniu niewydolności serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)

Roczne koszty finansowania telmisartanu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego wynoszą ok. 70,5 mln PLN (wariant podstawowy), a warianty skrajne mieszczą się w zakresie: od ok. 63 mln PLN (wariant minimalny) do 78 mln PLN (wariant maksymalny).

Z powodu braku dokładnych danych dotyczących liczby pacjentów stosujących analizowane substancje czynne w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, przyjęto założenie konserwatywne, że wielkość populacji docelowej będzie oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych (ogólna populacja chorych). Wielkość ta może być zawyżona, szczególnie w przypadku substancji czynnych bisoprolol i telmisartan (najwyższe koszty z perspektywy płatnika).

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

### Bisoprolol w leczeniu niewydolności serca u dorosłych

National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2010) i American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA 2013) rekomendują leczenie  $\beta$ -blokerami skurczowej niewydolności serca. Rekomendacje zostały wydane na podstawie przeprowadzonej analizy dowodów

klinicznych w tym badań oceniających bisoprolol z placebo (CIBIS II oraz CIBIS III study). Populacja pacjentów włączonych do badania CIBIS II jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem (przewlekła niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa  $\leq 35\%$  w echokardiogramie) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi). Badanie CIBIS III (bisoprolol vs enalapril), oceniające wpływ rozpoczęcia leczenia niewydolności serca bisoprololem, a następnie enalaprelem w populacji pacjentów z NS klasy II lub III wg NYHA.

European Society of Cardiology (ESC 2012) zaleca stosowanie inhibitorów ACE jako dodatku do  $\beta$ -bloкера u wszystkich chorych z LVEF  $\leq 40\%$  (siła dowodu I/A) oraz  $\beta$ -bloкера jako dodatku do ACEI (lub ARB, jeśli ACEI nie są tolerowane) u wszystkich chorych z LVEF  $\leq 40\%$  – (siła dowodu I/A).

Rekomendacja kliniczna dla bisoprololu wydana na podstawie dowodów klinicznych (CIBIS II study).

#### Karwedilol, metoprolol, propranolol, spironolakton i furosemid w leczeniu niewydolności serca u dzieci

International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT 2004) nie wydało rekomendacji ze względu na ograniczone informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa  $\beta$ -blokerów u niemowląt i dzieci z niewydolnością serca. ISHLT nie rekomenduje wykorzystania tej terapii u pacjentów z dysfunkcją lewej komory serca.

Rekomendacje WHO Essential Medicines List (WHO EML 2008) w zakresie zastosowania beta-blokerów podnoszą, iż badania analizujące zastosowanie  $\beta$ -blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Większość dowodów w pediatrii na temat niewydolności serca jest oparta na karwedilolu, należy zatem uznać karwedilolu jako lek z wyboru u dzieci z niewydolnością serca. Mimo ograniczonych dowodów, beta-blokery powinny zostać umieszczone na eMLC jako leki w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

#### Propranolol w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci

Odnaleziono konsensus ekspertów Amerykańskiego Kolegium Kardiologów (ACC – American College of Cardiology) i Europejskiego Stowarzyszenia Kardiologów (ESC – European Society of Cardiology) dotyczącego leczenia kardiomiopatii przerostowej (ACC/ESC 2003).

Autorzy wskazują, iż propranolol był pierwszym lekiem stosowanym w farmakoterapii kardiomiopatii przerostowej, jednakże dowody skuteczności są ograniczone i opierają się na subiektywnej ocenie i zwiększeniu wydolności wysiłkowej po stosowaniu propranololu w dawce do 480 mg (2 mg/kg u dzieci) – zarówno u pacjentów bez i z zawężeniem drogi odpływu.

Autorzy, odnoszą się również do wyników badania kohortowego (Ostman-Smith 1999), obejmującego pacjentów z kardiomiopatią przerostową przyjmujących wysokie dawki propranololu (do 1 000 mg/dzień), wskazując na korzystne działanie objawowe i długoterminowe przeżycie bez poważnych efektów niepożądanych. Niemniej, stosowanie tak wysokich dawek nie jest generalnie akceptowaną praktyką, a przyjmowanie średnich dawek beta-blokerów może mieć wpływ na rozwój małych dzieci, pogorszyć ich osiągnięcia szkolne lub wywołać depresję u dzieci i młodzieży. Stosowanie beta-blokerów powinno być dokładnie monitorowane u pacjentów pediatrycznych.

#### Propranolol w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.

#### Furosemid w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci

Rekomendacje National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (NHBPEP 2004) stwierdzają, iż furosemid, mimo że zalecany jest tylko w leczeniu obrzęków, może być użyteczny jako dodatkowy lek u dzieci z opornym na leczenie nadciśnieniem .

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2008/2011) wskazują, iż leki moczopędne należą do podstawowych w monoterapii. Polskie wytyczne oparte na wytycznych ESC podkreślają, iż reguły wyboru leku przeciw nadciśnieniowego u dzieci są podobne jak u osób dorosłych. Przy leczeniu farmakologicznym dawki leków powinny być mniejsze, dostosowane do masy ciała dziecka i dobierane bardzo ostrożnie.

#### Telmisartan w leczeniu niewydolności serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-1/2013, Stosowanie bisoprololu, propranololu, karwedilolu, metoprololu, telmisartanu, spironolaktonu oraz furosemidu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 303/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.

o projekcie programu „Program szczepień profilaktycznych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A w gminie Węgorzyno”

*Rada Przejrzystości wydaje warunkowo pozytywną opinię o projekcie programu „Program szczepień profilaktycznych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A w gminie Węgorzyno”.*

**Uzasadnienie**

*Projekt dotyczy istotnego problemu zdrowotnego i społecznego jednak posiada braki formalne, które powinny być uzupełnione - nie sprecyzowano liczebności populacji docelowej. W projekcie programu zawarto informację, że zaszczepionych zostanie ok. 120 dzieci, w przesłanym budżecie przeznaczono środki finansowe na zaszczepianie 100 osób dwoma dawkami szczepionki a Gmina Węgorzyce zamieszkiwana jest przez 165 dzieci spełniających kryterium włączenia do programu:*

- nie opisano epidemiologii zjawiska, nie wskazano trybu zapraszania do programu, nie określono mierników efektywności*
- nie wiadomo czy w ramach programu zaplanowano kwalifikujące badanie lekarskie, oraz czy takie badanie będzie wymagane. Wymagana na pewno będzie świadoma zgoda rodzica na zaszczepienie dziecka. Natomiast omawiany Program budzi wątpliwości merytoryczne co do zasadności jego realizacji .*
- z racji niewielkiego ryzyka zakażenia i nieistotnych następstw zdrowotnych spowodowanych zakażeniem wirusem HAV*
- braku endemicznego występowania zakażeń HAV na terenie Gminy Węgorzyno ) w całym województwie zachodniopomorskim odnotowano łącznie 11 zachorowań na WZW A.*
- mało prawdopodobnego przemieszczania się osób wchodzących w skład populacji docelowej do terenów endemicznych zlokalizowanych najczęściej w Afryce i Azji.*

*Zdecydowanie bardziej uzasadnione byłoby przekazanie tych środków finansowych na badanie przesiewowe w kierunku zakażeń HCV i HBV, które jeżeli nie są odpowiednio wcześniej zdiagnozowane i leczone stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia jednostki, a ponadto niosą ze sobą oczywiste i wymierne szkody i koszty dla społeczności lokalnej*



## **Przedmiot wniosku**

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego Gminy Węgorzyno w zakresie zapobiegania zakażeniom spowodowanych HAV poprzez realizację szczepień ochronnych. Program adresowany jest do ok 100 – 120 uczniów II klas gimnazjum w wieku 13 – 14 lat. Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 12 000 zł. Oszacowano koszt jednostkowy na poziomie ok. 60 zł za jedną dawkę szczepionki. Do pełnej realizacji schematu szczepień wymagane będą dwie dawki szczepionki dla jednego ucznia.

## **Problem zdrowotny**

Wirusowe zapalenie wątroby typu A (WZW A) jest choroba zakaźną. Czynnikiem etiologicznym WZW jest wirus zapalenia wątroby typu A (HAV). Wirus zapalenia wątroby typu A jest oporny na wiele czynników zewnętrznych, np. na eter, kwasy, chloroform. Przechowywany w temp. -20°C, zachowuje stabilność przez wiele lat. Jedynym rezerwuarem HAV w przyrodzie jest człowiek. Wirus jest wydalany z kałem. Do zakażenia najczęściej, bo aż w ok. 95% dochodzi drogą pokarmową (droga fekalno-oralna), przez spożycie skażonego wirusem pożywienia lub wody, rzadziej przez bezpośredni kontakt z osobą zakażoną.

Obraz kliniczny wirusowego zapalenia wątroby typu A zależy od wieku pacjenta. U dzieci poniżej 6 lat zakażenie HAV jest zazwyczaj bezobjawowe lub skąpoobjawowe. U dzieci starszych i u dorosłych prawie w 70–80 proc. przypadków ma przebieg objawowy. W okresie wylegania często występują objawy dyspeptyczne: utrata łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, stany podgorączkowe lub gorączka.

Najcięższym zagrażającym życiu powikłaniem jest nadostre zapalenie wątroby (śmiertelność ok. 50 proc.). Ryzyko ciężkiego przebiegu WZW A rośnie wraz z wiekiem chorego. Do czynników obciążających przebieg WZW A należy współistniejące przewlekłe zakażenie wirusami zapalenia wątroby typu B lub C. Po przebyciu hepatitis A nie stwierdza się przewlekłego zapalenia, morskoci i raka pierwotnego wątroby. Uważa się, iż zakażenie HAV może indukować proces autoimmunologiczny. Sugeruje się związek WZW A z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby typu T.

## **Alternatywne świadczenia**

Profilaktyka nieswoista polega na przecięciu dróg zakażenia przez poprawę stanu sanitarno-higienicznego, przestrzeganie zasad higieny. Jak wszystkie choroby przenoszone drogą fekalno – oralną należy szczególną uwagę zwrócić na regularne mycie rąk – szczególnie po wyjściu z toalety, a także przed przygotowaniem jedzenia. Zadać należy także o wysokie standardy higieniczne w źródłach publicznego zaopatrzenia w wodę, prawidłowego unieszkodliwiania odpadów sanitarnych.

Szczepienia przeciw WZW A znajdują się w grupie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia i budżecie NFZ.

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

### **Wnioski z oceny problemu zdrowotnego**

Samorządowe programy szczepień przeciw WZW A dotyczą dokładnie określonego problemu zdrowotnego, któremu można zapobiegać. Realizują priorytety zdrowotne „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom”. Działania przewidziane w ramach realizacji Programu wpisują się w Priorytety Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015.

Polska zaliczana jest do krajów o niskiej endemiczności. Najwięcej zachorowań na WZW A w ostatnich 5 latach blisko ¼ wszystkich przypadków (brano pod uwagę dostępne dane epidemiologiczne do 2012 roku włącznie) odnotowano w województwie Mazowieckim – 1241 przypadków, następnie w województwie Śląskim blisko dwukrotnie mniej zachorowań – 646. Najmniej zachorowań notuje się w województwie Lubuskim, oraz Warmińsko – Mazurskim, w ostatnim pięcioleciu odnotowano tam odpowiednio 43 i 54 przypadki WZW A.

Szczepienie przeciwko WZW A znajduje się w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2013 w puli szczepień zalecanych niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia. Podobnie jest w większości krajów europejskich, gdzie szczepienie przeciwko WZW A jest szczepieniem rekomendowanym, jednak nie finansowanym ze środków publicznych. W komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2012 r. w sprawie *Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013*, szczepienia zaleca się przede wszystkim: osobom wyjeżdżającym do krajów o wysokiej i pośredniej endemiczności zachorowań na WZW typu A, osobom zatrudnionym przy produkcji i dystrybucji żywności, usuwaniu odpadów komunalnych i płynnych nieczystości oraz przy konserwacji urządzeń służących temu celowi, dzieciom w wieku przedszkolnym, szkolnym i młodzieży, które nie chorowały na WZW typu A.

Dodatkowo w Polsce organizowana jest akcja „Żółty tydzień”. Jest to akcja społeczna polegająca na ułatwionym dostępie po obniżonych kosztach (finansowane przez Ministerstwo Zdrowia) do szczepionek przeciwko WZW A i WZW B. Trwa z reguły przez tydzień, stąd jej nazwa.

Na podstawie Obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. Podsumowanie z wytycznych i rekomendacji klinicznych w Polsce dostępne są następujące szczepionki p/ HAV (w jednym przypadku jest szczepionka skojarzona p/ HAV i HBV): Avaxim 160 U, Havrix 720 Junior, Havrix Adult, Vaqta 25, Vaqta 50, Ambirix, Twinrix Adult, Twinrix Paediatric.

Wytyczne są zgodne w następujących punktach:

- zarówno inaktywowane, jak i „żywe” szczepionki przeciwko WZW typu A są wysoce immunogenne. U dzieci i dorosłych generują długotrwałą, prawdopodobnie utrzymującą się przez całe życie ochronę przed WZW typu A. Dostępne dane świadczą o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa szczepionek inaktywowanych.
- w krajach o dużej endemiczności niemal wszystkie osoby ulegają bezobjawowemu zakażeniu w dzieciństwie, co skutecznie zapobiega występowaniu jawnego klinicznie WZW typu A u młodzieży i dorosłych. W tych krajach nie zaleca się wprowadzania programów szczepień zakrojonych na dużą skalę.
- celowane szczepienia grup dużego ryzyka należy rozważyć w regionach o małej lub bardzo małej endemiczności, aby zapewnić indywidualne korzyści zdrowotne.
- do grup zwiększonego ryzyka zakażenia WZW typu A należą: osoby podróżujące w regiony o pośredniej lub dużej endemiczności (Afryka, Azja), osoby wymagające przyjmowania produktów krwi, pracownicy mający zawodowy kontakt z ssakami naczelnymi, osoby przyjmujące narkotyki drogą dożylną.
- szczepienie szczepionką inaktywowaną przeciwko WZW typu A należy również rozważyć u kobiet ciężarnych narażonych na istotne ryzyko zakażenia HAV.
- w profilaktyce przedekspozycyjnej (np. w przypadku osób podróżujących do rejonów o dużej endemiczności WZW typu A) oraz poekspozycyjnej (np. bliski kontakt z osobą chorą na ostre WZW typu A) należy rozważyć raczej szczepienie przeciwko WZW typu A niż profilaktykę bierną (immunoglobulina).
- obecnie zarejestrowane szczepionki inaktywowane przeciwko HAV podaje się domięśniowo w schemacie 2-dawkowym, przy czym pierwszą dawkę można podać po ukończeniu 1 roku życia. Odstęp pomiędzy pierwszą (podstawową) i drugą (uzupełniającą) dawką szczepienia jest elastyczny (od 6 miesięcy do 4–5 lat), ale zazwyczaj wynosi 6–18 miesięcy.
- nie zaleca się rutynowego skriningu na obecność przeciwciał anti-HAV

Większość wytycznych i rekomendacji wskazuje, że należy rutynowo szczepić pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, którzy należą do grupy zwiększonego ryzyka zapalenia wątroby typu A. Jednak wyniki odnalezionej metaanalizy Rowe (2012) kwestionują stosowanie i włączanie do wytycznych praktyki klinicznej rutynowych szczepień przeciwko HAV u osób chorych z HCV. Szczepienia wszystkich zarażonych HCV osób przeciwko HAV jest niezmiernie kosztowne i pochłania ogromne zasoby ludzkie, nie dając bezpośredniej wymiernej korzyści. Autorzy publikacji wyliczyli, że aby zapobiec jednemu zgonowi koszt szczepień to 162 miliony dolarów lub 80,1 milionów dolarów za jedno uratowane życie.

Większość wytycznych i rekomendacji wskazuje, że należy rutynowo szczepić dzieci i młodzież w sytuacji gdy wcześniej nie było takiego szczepienia. Najczęściej wskazuje się (głównie wytyczne amerykańskie) na rutynowe szczepienie dzieci w schemacie 0, 6-18, przy pierwszej dawce w 1wszym roku życia. Wyjątkiem są wytyczne australijskie w których nie zaleca się rutynowych szczepień u dzieci, warto jednak rozważyć stosowanie gdy wybuchnie lokalna epidemia HAV.

Wszystkie odnalezione badania dotyczące skuteczności klinicznej wskazują, że szczepionki przeciwko HAV są wysoce skuteczne, a poziom ochronny przeciwciał wg różnych badań jest stwierdzany u 94 – 100% zaszczepionych przy czym średni przewidywany czas utrzymywania się ochrony szacowany jest od 5 do nawet 45 lat.

W jednym z odnalezionych przeglądów systematycznych wykazano, że u blisko połowy pacjentów HIV dodatnich nie było odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu szczepionki p/ HAV, a użycie szczepionki skojarzonej p/ HAV i HBV powoduje mniejszą ochronę p/ WZW B.

Wszystkie odnalezione dowody naukowe wskazują na duże bezpieczeństwo stosowania szczepionki p/ HAV. Zazwyczaj zgłaszane są następujące działania niepożądane: bolesność, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (ok. 50% dorosłych i ok. 15% dzieci), gorączka, złe samopoczucie, ból głowy, nudności i utrata apetytu. Jednak te reakcje są zwykle łagodne i krótkie. Inaktywowane szczepionki przeciwko WZW typu A są dobrze tolerowane u pacjentów z chorobami wątroby o łagodnym lub średnio ciężkim przebiegu, u biorców przeszczepu wątroby lub nerek oraz u chorych dializowanych. Jak dotąd nie przeprowadzono badań oceniających bezpieczeństwo stosowania tych szczepionek u kobiet w ciąży, jednak ponieważ są one przygotowywane z wirusów inaktywowanych, prawdopodobnie nie oddziałują na rozwijający się płód.

Wykazano, że powszechne szczepienia były szczególnie opłacalne kosztowo u dzieci, zwłaszcza na obszarach o dużej zapadalności, gdzie współczynniki efektywności kosztowej wynosiły <35 000 USD/QALY. Odnaleziony

belgijski raport HTA wykazał, że najbardziej opłacalnie okazały się szczepienia przeprowadzane u noworodków, ICER < 20 000\$ za 1QALY lub 1LY – 67% badań. Powszechnie szczepienia dorosłych, wszystkie badania wykazywały ICER większy niż 100 000\$ i w związku z tym wydają się najmniej opłacalne. W przypadku szczepień celowanych opłacalność ściśle zależy od ryzyka wystąpienia zakażenia w danych grupach.

Rozważając koszty zachorowania na WZW A należy wyszczególnić koszt pośrednie (np. niezdolność do pracy) i bezpośrednie. Koszty pośrednie w zależności od przeprowadzonej analizy pochłaniają od 8% do 48% (średnia 26,8%, mediana 20%) kosztów, natomiast koszty bezpośrednie zajmują od 52% do 92% (średnia 76,8%, mediana 78%) całkowitych kosztów ognisk zapalnych WZW A. Bezpośredni koszt dla pacjenta wahał się między 583\$, a 2586\$.

W opinii ekspertów argumentem przemawiającym za finansowaniem przez jst szczepień p/ WZW A jest fakt, że profilaktyka zakażeń HAV nie jest finansowana w ramach żadnego programu prewencyjnego. W ostatnich latach wzrosła w Polsce liczba osób, które zachorowały na WZW A. Zaszczepienie młodzieży szczepionką chroniącą przed wirusem HAV może ochronić ją przed przykrymi konsekwencjami tego zakażenia. Jeden z ekspertów podał też szczegółowo z jakich powodów szczepienia p/ HAV nie powinny być finansowane przez jst:

- zakażenia HAV manifestujące się ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu A stanowią obecnie rzadkość w Polsce, która zaliczana jest do regionów o małym lub bardzo małym poziomie endemiczności
- grupą dużego ryzyka zakażeń HAV są osoby podróżujące do krajów o pośredniej lub dużej endemiczności zakażeń HAV (Afryka, Azja), wymagający długotrwałego leczenia preparatami krwi (np. chorzy na hemofilii), mężczyźni utrzymujący kontakty homoseksualne, osoby narażone na zawodowy kontakt z ssakami naczelnymi (np. weterynarze, pracownicy ogrodów zoologicznych), przyjmujący narkotyki drogą dożylną.
- zakażenie HAV przebiega zwykle bezobjawowo lub skąpoobjawowo i nie powoduje odległych następstw w postaci przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby, marskości czy raka wątroby jakie są konsekwencją zakażeń innymi wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV)

W opinii ekspertów szczepienia p/ HAV są skuteczne i odznaczają się wysokim poziomem bezpieczeństwa.

#### **Wnioski z oceny projektu programu gminy Węgorzyno**

Przedmiotowy Program dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego, jakim jest profilaktyka przeciwko WZW A. Zakres programu jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych oraz Narodowym Programem Zdrowia na lata 2007-2015 – cel strategiczny: zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom.

Projekt programu nie został przygotowany zgodnie z szablonem zaproponowanym przez Agencję. Nie opisano epidemiologii zjawiska, nie wskazano trybu zapraszania do programu, nie określono mierników efektywności. Sposób monitorowania efektywności programu powinien opierać się na następujących wskaźnikach: liczba zachorowań na WZW A oraz liczba hospitalizacji w populacji, do której skierowany jest program, liczba osób, które zgłosiły się do programu, liczba osób zaszczepionych.

W celu oceny jakości świadczeń w programie zasadnym byłoby przeprowadzenie ankiety wśród beneficjentów oceniającej ich zadowolenie z uczestnictwa w programie. Przy ocenie zgłaszalności powinny być wzięte pod uwagę następujące wskaźniki: liczba osób, które zgłosiły się do programu, liczba osób zaszczepionych.

Wybór Realizatora programu odbędzie się w drodze konkursu ofert przeprowadzonego przez Gminę Węgorzyno i to realizator dokona wyboru szczepionki. Nie wiadomo czy w ramach programu zaplanowano kwalifikujące badanie lekarskie, oraz czy takie badanie będzie wymagane. Wymagana na pewno będzie świadoma zgoda rodzica na zaszczepienie dziecka.

Program skierowany jest do populacji młodzieży w wieku 13-14 lat, uczniów II klas gimnazjum. Wnioskodawca nie przedstawił aktualnych danych epidemiologicznych. Z odnalezionych danych wynika, że w ostatnich 3 latach (2010 – 2012) w całym województwie zachodniopomorskim odnotowano łącznie 11 zachorowań na WZW A.

Większość odnalezionych wytycznych wskazuje, że grupa dzieci i młodzieży to grupa dla której rekomendowane jest szczepienie p/WZW A. Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2013 rok (zgodnie z komunikatem GIS z dnia 29 października 2012 roku) szczepienia przeciwko WZW A należą do grupy szczepień zalecanych niefinansowanych ze środków Ministra Zdrowia, a grupą dla której szczególnie zaleca się szczepienie p/ WZW A to dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym i młodzieży, które nie chorowały na WZW typu A. Wnioskodawca nie zawarł informacji, czy w jakikolwiek sposób będzie sprawdzana historia szczepień p/ WZW A.

Szczepienie ma być przeprowadzone przed podmiot leczniczy i zastosowane mają być dawki w schemacie 0 – 6, 12. Jest to zgodne odnalezionymi wytycznymi w tym zakresie, gdzie najczęściej proponuje się schemat 0, 6-18. Większość wytycznych zaleca zaszczepienie dziecka w pierwszym roku życia.

Nie do końca jest jasny termin realizacji programu. Wydaje się, że będą to lata 2013 – 2014, tak wynika z informacji na temat dawkowania: pierwsza dawka wrzesień – grudzień, druga dawka styczeń – czerwiec. Jednak

w projekcie pojawiają się informacje, że zaszczepiane będą kolejne roczniki uczniów II klas gimnazjów. Nie są to informacje precyzyjne.

Nie do końca jasno sprecyzowano także liczebność populacji docelowej. W projekcie programu zawarto informację, że zaszczepionych zostanie ok. 120 dzieci, natomiast w przesłanym w późniejszym terminie budżecie zawarto informację, że przeznaczono środki finansowe na zaszczepianie 100 osób dwoma dawkami szczepionki. Warto zaznaczyć, że Gmina Węgorzyce zamieszkiwana jest przez 165 dzieci spełniających kryterium włączenia do programu.

Opinie ekspertów w zakresie przedmiotowego programu nie są jednoznaczne. Jeden z nich uważa, że program powinien być realizowany ze względu, że zaszczepienie młodzieży szczepionką chroniącą przed wirusem HAV może ochronić ją przed przykrymi konsekwencjami tego zakażenia w późniejszych latach życia. Drugi z ekspertów uważa, że program nie powinien być realizowany ze względu braku endemicznego występowania zakażeń HAV na terenie Gminy Węgorzyna i mało prawdopodobnego przemieszczania się osób wchodzących w skład populacji docelowej do terenów endemicznych zlokalizowanych najczęściej w Afryce i Azji. Ponadto z racji niewielkiego ryzyka zakażenia i nieistotnych następstw zdrowotnych spowodowanych zakażeniem HAV ekspert uważa za niecelowe wydawanie środków na przedstawiony program. Zdecydowanie bardziej uzasadnione byłoby przekazanie tych środków na badanie przesiewowe w kierunku zakażeń HCV i HBV, które jeżeli nie są odpowiednio wcześniej zdiagnozowane i leczone stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia jednostki, a ponadto niosą ze sobą oczywiste i wymierne szkody i koszty dla społeczności lokalnej.

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

I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest WZW A.

II. Dostępność działań programów dla beneficjentów – planuje się zaszczepienie ok 100 – 120 uczniów z II klasy gimnazjum, w wieku 13-14 lat.

III. Skuteczność szczepień przeciwko WZW A osób, które nie chorowały wcześniej na WZW A w każdym wieku, wg wytycznych praktyki klinicznej, uważana jest za dowiedzioną, a korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z podawaniem szczepionki.

IV. W projekcie przedstawiono koszty całkowite. Argumentem przemawiającym za optymalnym wykorzystaniem środków jest wybranie interwencji, która jest skuteczna w opisywanym wskazaniu i wybranej grupie beneficjentów.

V. W projekcie nie określono wskaźników monitorowania i ewaluacji programu.

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

.....  
**Przewodniczący Rady Przejrzystości**

**prof. Tomasz Pasierski**

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Program szczepień profilaktycznych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A w gminie Węgorzyna” realizowany przez gminę Węgorzyna, AOTM-OT-441-152/2013, Warszawa, październik 2013 r. i aneksu: „Profilaktyczne szczepienia przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu A – wspólne podstawy oceny” Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 235/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.  
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej  
„zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał  
monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”  
jako świadczenia gwarantowanego

*Rada Przejrzystości nierekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.*

*Natomiast, Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie tej technologii w chłoniakach grudkowych opornych na dotychczasowe leczenie lub nawrotowych, w ramach trybu ambulatoryjnego w leczeniu szpitalnym lub chemioterapii niestandardowej.*

**Uzasadnienie**

*Jest to nowoczesne leczenie, pozwalające na precyzyjne umiejscowienie radioizotopu, skutecznie niszczącego komórki B, z których zbudowany jest chłoniak. Badania średniej jakości wskazują, że terapia ibrytumomabem tiuksetanem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 70% do 85% pacjentów z chłoniakiem grudkowym, zaś odpowiedzi całkowitej u 15% do 70% chorych. Zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu pozwala na istotną statystycznie poprawę jakości życia. Leczenie może mieć charakter ambulatoryjny, czym różni się od chemioterapii.*

*Terapia charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą uszkodzenie szpiku, czasem znacznym, ale najczęściej o charakterze przejściowym.*

*Koszt leczenia w ramach radioimmunoterapii, oszacowany na poziomie blisko 39 tys. zł na pacjenta, jest zbliżony do innych programów lekowych w ocenianym wskazaniu (rytuksymab oraz bendamustyna), ale należy wziąć pod uwagę konieczność jednoczesnego zastosowania dwóch dawek rituksymabu (mniejszych niż w monoterapii).*

*Stosowanie leku rekomenduje 7 międzynarodowych organizacji medycznych oraz Polska Unia Onkologii, jedynie opinia Prescrire jest negatywna.*



*Spośród 5 opinii ekspertów klinicznych AOTM jedna jest niejednoznaczna, zaś 4 - pozytywne.*

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, świadczenia: „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”.

Wykonano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oraz analizę wpływu na budżet.

### **Problem zdrowotny**

Chłoniak grudkowy jest klasyfikowany według ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) i jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma).

Chłoniak grudkowy będący jednym z typów chłoniaka nieziarniczego występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku wynosi 60 lat. Proporcja płci wynosi 1:1. Według stanowisk eksperckich w Polsce chłoniak grudkowy występuje u 7% chorych na NHL (w porównaniu z 20-30% w Europie Zachodniej i USA). Odnotowuje się około 250 nowych przypadków rocznie, a chorobowość ocenia się na około 1 000 1 500 przypadków. Na podstawie Małopolskiego Rejestru Chłoniaków (dane obejmujące okres 1.06.2004-30.06.2005) oszacowano, że w Polsce chłoniak grudkowy stanowi około 8% nowotworów NHL, zachorowalność oszacowano natomiast na 0,67/100 000 (256 nowych przypadków na rok).

Na podstawie danych Centrum Onkologii w 2010 roku w Polsce na nieziarniczego chłoniaka grudkowego zachorowały 343 osoby, w tym 181 kobiet i 162 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 0,5 i 0,6 / 100 000), co stanowiło 0,26% i 0,23% zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe odpowiednio u kobiet i mężczyzn oraz 13,71% i 11,43% zachorowań na chłoniaki nieziarnicze (kody C82-C85 według ICD-10) odpowiednio u kobiet i mężczyzn. W tym samym roku z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego zmarło w Polsce 141 osób, w tym 70 kobiet i 71 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zgonów wynosił odpowiednio 0,2 i 0,3 / 100 000).

W okresie 1999-2010 obserwuje się w Polsce ponad dwukrotny wzrost liczby zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego, zarówno w grupie kobiet, jak również mężczyzn. Liczba zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego w badanym okresie nie wzrasta (współczynniki standaryzowane dla zgonów utrzymują się na stałym poziomie), najprawdopodobniej dzięki wcześniejszemu wykryciu choroby oraz wprowadzeniu odpowiedniego leczenia. Ryzyko zachorowania na chłoniaka grudkowego wzrasta wraz z wiekiem. Duży wzrost ryzyka zachorowania przypada na 5. i 6. dekadę życia.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ocenianą interwencją jest znakowane radioizotopowo przeciwciało monoklonalne Zevalin stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. Świadczenie (zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych) można zidentyfikować poprzez ICD-9 PL jako procedurę 92.512 Radioimmunoterapia (kategoria główna – 92.51 Leczenie z zastosowaniem peptydów znakowanych radioizotopowo) albo procedurę 99.294 Podanie znakowanych przeciwciał (kategoria główna – 99.29 Wstrzyknięcie/infuzja innej substancji terapeutycznej lub profilaktycznej).

Ibrytomab tiuksetan (Zevalin) jest rekombinowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wytwarzanym techniką rekombinacji DNA, skoniugowanym z czynnikiem chelatującym MX-DTPA. Przeciwciało to skierowane jest przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. Mechanizm wiązania przeciwciała z

epitopem jest bardzo specyficzny i ograniczony, bez reakcji krzyżowej z innymi leukocytami lub innymi typami tkanek ludzkich.

Produkt Zevalin jest dostarczany w postaci zestawu do sporządzenia ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem  $^{90}\text{Y}$ . Gotowy produkt po znakowaniu radioizotopem zawiera 2,08 mg  $^{90}\text{Y}$ -ibrytumomabu tiuksetanu w całkowitej objętości 10 ml. Terapia Zevalinem wymaga premedykacji rytuksymabem (MabThera) w celu usunięcia krążących na obwodzie limfocytów B, co pozwala na bardziej precyzyjne oddziaływanie ibrytumomabu skoniugowanego z  $^{90}\text{Y}$  na komórki chłoniaka ekspresyjące antygen CD 20. Rytuksymab jest podawany w mniejszej dawce w porównaniu z dopuszczoną w monoterapii.

Produkt leczniczy Zevalin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Aktualnie w Polsce w analizowanym wskazaniu finansowany ze środków publicznych jest rytuksymab. Lek ten jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”. Dodatkowo od 1 lipca 2013 r. zaczął obowiązywać nowy wykaz leków refundowanych i zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 czerwca 2013 r. wprowadzono nowy program lekowy („Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab”), w ramach którego pacjenci mogą uzyskać leczenie bendamustyną w ocenianym wskazaniu (do tej pory bendamustyna była finansowana wyłącznie w ramach chemioterapii niestandardowej).

W leczeniu grudkowego chłoniaka nieziarnicznego stosuje się także różne schematy chemioterapii (katalog chemioterapii) w schemacie z rytuksymabem albo bez rytuksymabu.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

W ramach systematycznego przeszukania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne dotyczące oceny efektywności klinicznej radioimmunoterapii z wykorzystaniem ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym. Odnalezione opracowania opublikowano stosunkowo dawno. Pomimo zbliżonego okresu przeszukania, odnalezione przeglądy systematyczne różniły się znacznie liczbą badań włączonych do analizy, co wynikało z różnych kryteriów włączenia dotyczących metodyki badań klinicznych włączanych do danego przeglądu. Wnioski przedstawione przez autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są spójne. Opierają się przede wszystkim na wynikach jednego badania RCT (Witzig 2002a). W odniesieniu do ocenianej populacji docelowej, autorzy konkludują, że ibrytumomab tiuksetan może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z nieziarnicznym chłoniakiem grudkowym, w szczególności u pacjentów w fazie nawrotu lub opornych na wcześniejsze terapie, w tym rytuksymab. Terapia ibrytumomabem tiuksetanem pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi ogółem, który waha się od 67% do 83%.

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej włączono do analizy także jedno randomizowane badanie kliniczne (opisane w 3 publikacjach) oraz trzy badania bez grupy kontrolnej. W jedynym uwzględnionym w analizie badaniu RCT (Witzig 2002a) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii ibrytumomabem tiuksetanem względem terapii rytuksymabem. W 3 pracach bez grupy kontrolnej oceniano natomiast skuteczność i bezpieczeństwo terapii ibrytumomabem tiuksetanem u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem z nawrotem lub opornością na stosowane wcześniej terapie.

Na podstawie wyników badania Witzig 2002a wykazano, iż zastosowanie terapii ibrytumomabem tiuksetanem po premedykacji rytuksymabem w porównaniu do monoterapii rytuksymabem u pacjentów nieleczonych wcześniej rytuksymabem, z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym grudkowym zwiększa istotnie statystycznie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (RB=1,55 [1,22; 2,05]). NNT wynosi 3,30 [2,20; 7,27], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów ibrytumomab tiuksetan zamiast rytuksymabu, dodatkowo u jednej z nich można uzyskać odpowiedź na leczenie. Rozpoznanie chłoniaka grudkowego potwierdzone w badaniu histologicznym jest istotnym czynnikiem prognostycznym zwiększającym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetanu.

W odniesieniu do takich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności jak czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia progresji choroby oraz czas do następnej terapii w badaniu Witzig 2002a nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, aczkolwiek zaobserwowano trend wskazujący na przewagę terapii ibrytumomabem tiuksetanem nad monoterapią rytuksymabem w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji (15,0 vs 10,2 miesiący;  $p=0,07$ ), czasu trwania odpowiedzi (16,7 vs 11,2 miesiący;  $p=0,44$ ), czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z CR/CRu (26,4 vs 8,5 miesiący;  $p=0,055$ ) oraz czasu do następnej terapii przeciwnowotworowej (21,1 vs 13,8 miesiący;  $p=0,27$ ). Należy zaznaczyć, iż badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

Na podstawie wyników 3 badań klinicznych bez grupy kontrolnej, w których uczestniczyło łącznie 110 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie FL poddanych uprzednio terapii rytuksymabem, wykazano, iż zastosowanie terapii ibrytumomabem tiuksetanem po premedykacji rytuksymabem pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u od 70% do 85% pacjentów, zaś odpowiedź całkowitą od 15% do 70%. Najniższe wskaźniki odpowiedzi całkowitej odnotowano u pacjentów z chłoniakiem grudkowym po nieskutecznej terapii rytuksymabem (brak odpowiedzi na leczenie lub czas do progresji krótszy niż 6 miesiący), aczkolwiek u 94% tych chorych stwierdzono zmniejszenie rozmiaru guza. Wyższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie notowano u pacjentów z guzem <5 cm, o mniejszej liczbie wcześniejszych terapii, z niskim lub umiarkowanym ryzykiem według wskaźnika rokowniczego FLIPI, a statystycznie istotny wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów z oznaczalnymi komórkami B w krwi obwodowej względem pacjentów z nieoznaczalnymi komórkami B w krwi obwodowej.

U pacjentów opornych na terapię rytuksymabem leczonych ibrytumomabem tiuksetanem mediana czasu do progresji choroby wynosi 6,8 miesiąca, zaś w podgrupie pacjentów z krótkotrwałą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie mediana ta jest nieco wyższa i wynosi 8,7 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła od 5,4 miesiący do 11,5 miesiąca w zależności od podgrupy analizowanych pacjentów, a najdłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie uzyskano dla subpopulacji z krótkotrwałą odpowiedzią (do 6 miesiący) na wcześniejszą terapię rytuksymabem. Mediana przeżycia wolnego od progresji, w okresie obserwacji wynoszącym 6,5 miesiąca (mediana) wynosiła 9,6 miesiąca.

Zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu pozwala na istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzonej za pomocą skali FACT-G w porównaniu do wartości wyjściowych.

Na podstawie odnalezionych badań pierwotnych, można stwierdzić, iż terapia ibrytumomabem tiuksetanem charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą hematologiczne działania niepożądane, w tym również o znacznym nasileniu objawów (3 lub 4 stopień), najczęściej o charakterze przejściowym. Terapia ibrytumomabem tiuksetanem po premedykacji rytuksymabem w porównaniu do monoterapii rytuksymabem zwiększa ryzyko trombocytopenii i neutropenii w 4 stopniu nasilenia objawów. Toksyczność niehematologiczna jest również dość powszechna, aczkolwiek w większości o umiarkowanym lub łagodnym nasileniu. Ciężkie działania niepożądane jak zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa występują stosunkowo rzadko i u pacjentów wcześniej intensywnie leczonych, w tym środkami alkilującymi. U około 12% chorych wymagana była hospitalizacja z powodu działań niepożądanych o charakterze hematologicznym lub infekcji.

Na stronie FDA odnaleziono dwa ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Zevalin. Ostrzeżenie z 2005 roku dotyczyło obserwowanych, podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu Zevalin® do obrotu, ciężkich reakcji skórnych i śluzówkowo-skórnych, które w niektórych przypadkach kończyły się zgonem. Według ostrzeżenia z 2013, terapia Zevalinem może być związana z: poważnymi i bardzo poważnymi reakcjami związanymi z dożylnym podaniem leku, występowaniem ciężkiej długotrwałej cytopenii, krwawień, ciężkich infekcji, podwyższonym ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów, w tym zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y.

### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych.

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

Jak wykazano w analizie klinicznej u pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem (najprawdopodobniej ta populacja będzie otrzymywała radioimmunoterapię w Polsce ze względu na obecny standard postępowania w I linii leczenia indukcyjnego, gdzie zaleca się podanie schematu zawierającego rytuksymab) terapia ibrytumomabem tiuksetanem pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u od 70% do 85% pacjentów, zaś odpowiedzi całkowitej u od 15% do 70% pacjentów. Koszt leczenia w ramach radioimmunoterapii oszacowano natomiast na poziomie blisko 39 tys. zł na pacjenta. Koszty te są zbliżone do kosztów ponoszonych na produkty lecznicze stosowane w ramach obecnie obowiązujących programów lekowych w ocenianym wskazaniu (rytuksymab oraz bendamustyna).

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania źródeł informacji medycznej nie odnaleziono żadnych odrębnych analiz ekonomicznych lub analiz ekonomicznych będących jednym z elementów raportu HTA, spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do ocenianej interwencji, które byłyby opublikowane w postaci pełnego tekstu. Odnaleziono wyłącznie dwa abstrakty konferencyjne.

W pracy Thompson 2005, opisano przeprowadzoną analizę ekonomiczną dla produktu Zevalin względem rytuksymabu u pacjentów z opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym. Analiza dotyczy tylko terapii dorosłych pacjentów z opornym na leczenie grudkowym chłoniakiem nieziarniczym i nie ocenia kosztów stosowania ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. W pracy wykazano, iż zastosowanie jednej dawki ibrytumomabu tiuksetanu zamiast standardowej terapii rytuksymabem w 4 dawkach jest interwencją efektywniejszą klinicznie, jednak droższą. Średni dodatkowy koszt leczenia chorych ibrytumomabem tiuksetanem zamiast terapii 4 dawkami rytuksymabu wynosił 6 835 euro, a pacjenci uzyskiwali średnio dodatkowo 8,2 miesiące życia bez choroby.

W pracy Lachaine 2013 porównano bendamustynę i ibrytumomab tiuksetanu w leczeniu chorych na indolentne chłoniaki nieziarnicze, odporne na rytuksymab. Analizę przeprowadzono z perspektywy ministra zdrowia oraz społecznej w Kanadzie, w dożywotnim horyzoncie czasowym. ICUR dla bendamustyny względem ibrytumomabu tiuksetanu wyniósł \$35 490 z perspektywy płatnika publicznego i \$42 130 z perspektywy społecznej.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zleceniodawca oszacował średnie koszty radioimmunoterapii na około 70 tys. zł na pacjenta (głównie koszty radiofarmaceutyku). Przy założeniu, że zastosowania procedury będzie wymagać 150 chorych, roczne koszty dla płatnika kształtowały by się na poziomie 10 mln zł rocznie.

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zevalin w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy oszacowano wielkość populacji docelowej oraz koszty leczenia produktami leczniczymi w ramach radioimmunoterapii oraz rytuksymabem i bendamustyną w ramach istniejących programów lekowych. W ocenie analizowano wyniki dla scenariuszy różniących się poziomem wielkości populacji docelowej (średni, minimalny oraz maksymalny) oraz założeniami dotyczącymi stosowanego leczenia przed i po podjęciu decyzji o refundacji radioimmunoterapii ze środków publicznych. Przedstawiono wyniki analizy we wszystkich analizowanych scenariuszach oraz dodatkowo wskazano wyniki w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym – zakładającym najniższy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu Zevalin oraz maksymalnym – zakładającym najwyższy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu Zevalin.

Średni koszt radioimmunoterapii oszacowano na poziomie niespełna 39 tys. zł (koszt produktów Zevalin, Ytracis oraz MabThera stosowanych w ramach procedury radioimmunoterapii). Założono, iż najprawdopodobniej 150 osób rocznie będzie kwalifikować się do przeprowadzenia leczenia, dlatego

wzrost kosztów płatnika publicznego związany z refundacją radioimmunoterapii w tym scenariuszu oszacowano na poziomie około 6 mln zł.

W zależności od przyjętego scenariusza analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu radioimmunoterapii ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego na leczenie przedmiotowej populacji chorych wzrosną najprawdopodobniej o około 215 tys. zł (od 93 tys. zł do 11,5 mln zł) w pierwszym roku oraz o 225 tys. zł (od 95 tys. zł do 12,3 mln zł) w drugim roku.

Duże różnice w odniesieniu do prognozowanego wzrostu wydatków pomiędzy poszczególnymi scenariuszami analizy wynikają z przyjętego zakresu zmienności parametru, jakim jest wielkość populacji. Przyjęty zakres zmienności w granicach 50-300 pacjentów powoduje stosunkowo duży rozrzut wyników analizy. Wyniki poddano tak szerokiej analizie wrażliwości, ponieważ oszacowania odnośnie do populacji docelowej nie są pewne. Dodatkowo na uzyskiwane wyniki wpływają przyjęte założenia odnośnie obecnej terapii stosowanej u osób z niezmiernym chłoniakiem grudkowym z opornością lub nawrotem po wcześniejszym leczeniu. Na podstawie opinii jednego z ekspertów przyjęto jeden ze scenariuszy, w którym obecnie brak w Polsce alternatywnej opcji terapeutycznej w grupie pacjentów kwalifikujących się do radioimmunoterapii. Ze względu na to, iż obowiązują obecnie w Polsce dwa programy lekowe, w ramach których mogą być leczeni chorzy należący do populacji docelowej (jeden z tych programów funkcjonuje dopiero od 1 lipca 2013 roku), przyjęto również inny, skrajny scenariusz, w którym wszyscy pacjenci, którzy nie mogą być obecnie leczeni radioimmunoterapią, dostają świadczenia w ramach tych programów lekowych.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono osiem rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących stosowania ibrytumomabu tiuksetanu - znakowanego radioizotopowo przeciwciała monoklonalnego Zevalin w leczeniu pacjentów z grudkowym chłoniakiem niezmiernym we wskazaniu - leczenie dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka niezmiernego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem, które zostały wydane przez następujące instytucje i organizacje:

- PUO – Polska Unia Onkologii (Polska),
- ESMO - European Society for Medical Oncology (Europa),
- BCSH - British Committee for Standards in Haematology (Wielka Brytania),
- Prescrire International (Francja),
- ISH - Italian Society of Hematology (Włochy),
- CCO – Cancer Care Ontario (Kanada),
- NCCN - National Comprehensive Cancer Network (Stany Zjednoczone),
- CCA – Cancer Council Australia oraz ACN – Australian Cancer Network (Australia).

Negatywna jest jedynie francuska rekomendacja Prescrire, według której nie ma dowodów na skuteczność połączenia ibrytumomabu znakowanego radioizotopem z dotychczasową terapią, wiadomo natomiast, że powoduje on poważne działania niepożądane. Według Prescrire narażanie pacjentów na takie ryzyko poza szczególnymi przypadkami badań klinicznych jest nieuzasadnione.

Pozostałe rekomendacje są pozytywne, jednak ograniczają stosowanie ibrytumomabu tiuksetanu do wybranej grupy chorych, najczęściej uwzględniając kryteria włączenia i wykluczenia stosowane w badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji oraz zawężają populację zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zevalin. Rekomendacja włoska Italian Society of Hematology z 2010 r. kładzie nacisk na konieczność monitorowania pacjentów pod względem odpowiedzi na leczenie i działań niepożądanych, rekomendując terapię w ramach badań klinicznych. Wskazuje ona również, iż radioimmunoterapia jest skuteczniejsza i lepiej tolerowana u pacjentów, którzy przeszli mniejszą liczbę wcześniejszych terapii. W niektórych rekomendacjach (ESMO, BCSH) wskazuje się, iż radioimmunoterapia powinna być rozważana jako jedna z opcji terapeutycznych raczej u pacjentów w starszym wieku niż młodszych.

Według polskiej rekomendacji PUO 2011 („Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych”) radioimmunoterapia może być dodatkową opcją w leczeniu chłoniaka grudkowego opornego na leczenie lub nawrotowego po leczeniu rytuksymabem, którą można rozważyć w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnej linii, zwłaszcza jeżeli nie planuje się autotransplantacji komórek krwiotwórczych.

#### Status i warunki finansowania poza Polską

W wyniku wyszukiwania rekomendacji i decyzji finansowych dla produktu leczniczego Zevalin w ocenianym wskazaniu, odnaleziono dokumenty: SMC, CADTH i HAS. W 2005 r. SMC nie rekomendował finansowania ibrytumomabu tiuksetanu (Zevalin) w ramach NHS Szkocji w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył odpowiednich danych ekonomicznych, umożliwiających przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności i wydanie rekomendacji. Rekomendację podobnej treści wydano również w roku 2007. W 2009 roku CADTH opracowała raport HTA dla radioimmunoterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. CADTH rekomendował finansowanie ibrytumomabu tiuksetanu (Zevalin) jako jedną z opcji w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie NHL. Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie preparatu u chorych opornych na wcześniejszą chemioterapię. Nie są dostępne oszacowania ekonomiczne dla warunków kanadyjskich. La Commission de la Transparence Haute Autorite de Sante dnia 7 lipca 2004 roku wydała pozytywną rekomendację ws. finansowania produktu leczniczego Zevalin.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Należy ustosunkować się do informacji wiceprezesa NFZ, że zaproponowana procedura 92.612 Radioimmunoterapia nie znajduje się obecnie w klasyfikacji procedur medycznych, a w międzynarodowej wersji klasyfikacji nie istnieje ani podrozdział 92.6, ani kategoria główna 92.61.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasiński

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu skróconego Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-430-07-2011, „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 304/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.  
o projekcie programu „Profilaktyka chorób tarczycy u kobiet od 40.  
roku życia” miasta Rzeszów

*Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Profilaktyka chorób tarczycy u kobiet od 40. roku życia” miasta Rzeszów.*

**Uzasadnienie**

*Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego. Rak tarczycy to nowotwór najczęstszy wśród gruczołów dokrewnych, ale występuje bardzo rzadko w populacji ogólnej. Interwencja przedstawiona w programie polega na edukacji uczestniczek programu (podniesienie świadomości ryzyka i właściwej diety niezbędnej w profilaktyce chorób tarczycy) oraz ułatwienie wykrycia wczesnego stadium chorób tarczycy poprzez badanie laboratoryjne poziomu TSH oraz konsultację lekarską. W dalszym etapie dokładniejszą diagnostykę wykrytego schorzenia poprzez badanie USG, poziomu FT3 i FT4 oraz konsultację lekarską. Program powiela świadczenia gwarantowane finansowane ze środków publicznych oraz nie poprawia dostępności do tych świadczeń. Proponowane badanie TSH pacjentka może uzyskać na podstawie skierowania wystawionego przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W dalszej części programu proponuje się wykonanie badania USG oraz skierowanie do lekarza endokrynologa w ramach ubezpieczenia. Powielono zatem procedurę kierowanie pacjentek z rozpoznaniem choroby tarczycy do Poradni Endokrynologicznej w ramach ubezpieczenia. Nie skraca to jednak czasu oczekiwania na uzyskanie świadczenia. Należy również zauważyć, że Polska Grupa do spraw Nowotworów Endokrynnych stwierdza, że badanie USG nie jest badaniem przesiewowym. W programie duży nacisk realizatorzy kładą na akcję medialną, jednak w budżecie nie uwzględniono kampanii informacyjnej w mediach (prasa, radio, telewizja), która została wymieniona jako jeden z trybów zapraszania do programu. Po za tym w programie wskazano realizatora programu, który powinno być wyłoniony na drodze konkursu ofert, co nie zostało uwzględnione w treści programu. Mierniki efektywności nie korespondują w całości z celami programu. W projekcie przedstawiono sposób monitorowania jego realizacji, jednak autorzy nie precyzują sposobu ewaluacji poziomu świadomości istniejącego ryzyka schorzeń tarczycy oraz efektywności edukacyjnej, co zostało określone w celach programu.*





## **Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny dla miasta Rzeszowa z zakresu profilaktyki chorób tarczycy u kobiet od 40 r.ż. Głównym celem programu jest profilaktyka chorób tarczycy o podłożu endemicznym, w tym raka tarczycy. Program ma charakter pilotażowy. Do programu kwalifikowane są mieszkanki miasta Rzeszowa, w wieku od 40 lat, które nie są leczone w poradniach endokrynologicznych. W ramach programu zakłada się przeprowadzenie edukacji zdrowotnej pacjentów dotyczącej chorób tarczycy i ich zapobiegania oraz wykonania dwuetapowo badań: TSH oraz, gdy jest to podyktowane wynikami badań z pierwszego etapu, badania USG i FT3/FT4. Pacjenci nie mają zapewnionej konsultacji endokrynologicznej, a zakres interwencji jest ograniczony do skierowania do poradni specjalistycznej. Dalsze ewentualne leczenie odbywać się będzie w ramach świadczeń gwarantowanych NFZ. Program jest realizowany od 15 lutego do 20 grudnia 2013 roku. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 80 650 zł.

## **Problem zdrowotny**

Choroby gruczołu tarczowego są bardzo rozpowszechnione. Częściej dotyczą one kobiet, nawet kilkukrotnie przewyższając liczbę zachorowań u mężczyzn. Występujące patologie mogą dotyczyć zarówno budowy gruczołu, jak i zaburzeń jego czynności. Najczęstsze schorzenia tego narządu to: wole obojętne, nadczynność i niedoczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, nowotwory złośliwe tarczycy. Objawy towarzyszące tym schorzeniom nie są charakterystyczne. Często uznawane są za objawy starzenia się organizmu, nieprawidłowej diety lub przemęczenia. Jednak rozwój współczesnych technik diagnostycznych umożliwia coraz szybszą i bardziej precyzyjną diagnozę.

## **Alternatywne świadczenia**

Wykrywanie chorób tarczycy w szczególności nowotworów wpisuje się w cele strategiczne Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015, cele Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych oraz priorytety zdrowotne w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz. U. nr 137 poz. 1126).

Na wniosek Polskiej Komisji ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu Minister Zdrowia wydał w roku 1996 Zarządzenie o powszechnym jodowaniu soli kuchennej (20-40 mg KI/1 Kg), a Polska Komisja określiła pozostałe składowe polskiego modelu profilaktyki jodowej: dodatkowe jodowanie odżywek na poziomie 10 mg I/100 ml mleka – dla noworodków nie karmionych piersią, oraz dodatkowe podanie każdej kobiecie w ciąży i w okresie karmienia piersią 100-150 mg I /dobę w postaci dostępnych na rynku farmaceutyków.

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

- Polska Grupa do spraw Nowotworów Endokrynnych stwierdza, że USG nie jest badaniem przesiewowym; USG tarczycy można traktować jako badanie przesiewowe u osób otyłych (BMI>30). Wskazaniem do BAC pojedynczego i mnogich guzków tarczycy są: guzek potwierdzony jako zmiana ogniskowa w USG ( $\geq 5$  mm we wszystkich wymiarach), o ile nie jest guzkiem scyntygraficznie autonomicznym; wykryty w USG szyi – powyżej 1 cm w dwu wymiarach, jeżeli nie ma innych ognisk o wyższym ryzyku złośliwości, szczególnie lity, hipoechogenny; 0,5–1 cm, jeżeli obecna przynajmniej 1 istotna cecha kliniczna lub co najmniej 1 cecha USG o dużej sile predykcyjnej ryzyka złośliwości lub współistnienie co najmniej 2 cech ultrasonograficznych; każdej wielkości, jeżeli stwierdzono przerzuty raka tarczycy do węzłów chłonnych lub odległe, wysokie stężenie kalcytoniny lub nosicielstwo mutacji RET; w guzach <0,5 cm BAC nie jest zalecana ze względu na trudności w ocenie cech ultrasonograficznych i małe ryzyko kliniczne. Pisemna zgoda chorego na BAC jest zawsze wymagana.
- W wytycznych The Korean Society of Thyroid Radiology z 2011 roku stwierdzono, że badania przesiewowe w kierunku wykrywania guzków tarczycy nie mogą zostać uzasadnione ze względu na dobre rokowanie oraz przeżywalność. Badanie przesiewowe (USG) może być uzasadnione w grupach ryzyka pacjentów z historią raka tarczycy w rodzinie lub z historią napromieniowania głowy i szyi w dzieciństwie.

- Zgodnie z rekomendacjami American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, European Thyroid Association z 2010 roku, USG nie powinno być stosowane jako test przesiewowy w przypadku wykrywania guzków tarczycy, jednak rekomendowane jest pacjentom z wyczuwalnymi guzkami tarczycy lub pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka.
- Zgodnie z rekomendacjami Latin American Thyroid Society z 2009 roku, badanie USG tarczycy jest bardzo dokładne i czułe, jednak nie powinno być traktowane jako test przesiewowy w generalnej populacji w wykrywaniu choroby guzkowej tarczycy.
- Zgodnie z wytycznymi Brytyjskiego Towarzystwa Tarczycowego – British Thyroid Association, Royal College of Physicians z 2007 roku, historia rodzinna występowania raka tarczycy powinna być zawsze brana pod uwagę. Przesiew możliwy jest u osób z historią raka rdzeniastego tarczycy w rodzinie związanego ze specyficznymi onkogennymi mutacjami. Brytyjskie Towarzystwo Tarczycowe nie stwierdziło obecnie prowadzonych żadnych programów przesiewowych w kierunku wykrywania raka tarczycy w populacji generalnej.
- Zgodnie z zaleceniami American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists z 2011 roku, pomiar poziomu TSH ma największą czułość i specyficzność wśród testów stosowanych w przypadku wykrywania nadczynności tarczycy i powinien być używany jako wstępny test przesiewowy, jednak dokładność diagnostyczna zwiększa się przy oznaczaniu TSH dodatkowo z wolną tyroksyną – FT4. Zgodnie z rekomendacjami American Association of Clinical Endocrinologists z 2002 roku badanie poziomu TSH jest najlepszym testem przesiewowym w diagnozowaniu nadczynności tarczycy. Pomiar poziomu TSH powinien być rutynowo wykonywany u kobiet chcących zajść w ciążę lub podczas badań przesiewowych w kierunku wykrywania dysfunkcji tarczycy w pierwszym trymestrze ciąży.
- Endocrine Society w 2007 roku stwierdziło, że korzyści z powszechnych badań przesiewowych w kierunku zaburzeń czynności tarczycy (głównie niedoczynności) nie mogą być poparte obecnymi dowodami, zatem rekomenduje się diagnostykę wśród grup ryzyka wystąpienia chorób tarczycy poprzez badanie poziomu TSH u kobiet: z historią nadczynności lub niedoczynności, poporodowym zapaleniem gruczołu tarczowego lub z lobektomią tarczycy, z chorobami tarczycy w rodzinie, z wolem, z przeciwciałami przeciw-tarczycowymi, z anemią, podwyższonym poziomem cholesterolu i hiponatremią, z cukrzycą typu I, z chorobami autoimmunologicznymi, bezpłodnych, u których napromieniana była głowa lub szyja, które poroniły lub urodziły przedterminowo.
- 2005 roku American Association of Clinical Endocrinologists – AACE, the American Thyroid Association – ATA, The Endocrine Society nie znalazł wystarczających dowodów, by zarekomendować populacyjne badania przesiewowe w kierunku wykrywania chorób tarczycy. Rutynowe badanie poziomu TSH zostało jednak zatwierdzone. ATA rekomenduje badania przesiewowe zarówno kobietom, jak i mężczyznom co 5 lat, poczynając od 35 roku życia. AACE zaleca badania osobom starszym, zwłaszcza kobietom. The American Academy of Family Physicians rekomenduje badania po 60 roku życia. The American College of Physicians zaleca badania kobietom po 50 roku życia, jeśli występuje choć jeden z ewentualnych objawów choroby tarczycy. Konsensus nie zarekomendował rutynowych badań przesiewowych kobietom w ciąży, uznał jednak, że badanie poziomu TSH może zostać wykonane.
- Endocrine Society zaleca kobietom w ciąży przyjmowanie dodatkowych dawek jodu, niezależnie od tego, czy żyją w krajach z niedoborem jodu, czy z jego wystarczającą ilością. Rekomendowana, przeciętna dawka jodu wynosi 250 mikrogramów/doba. Nadczynność tarczycy powinna być wyleczona, zanim kobieta zajdzie w ciążę. Ma ona bowiem znaczący, negatywny wpływ na rozwój płodu. Badanie ukierunkowane na nadczynność tarczycy powinno być wykonane przy pierwszej wizycie kobiety w ciąży u ginekologa lub zaraz po zdiagnozowaniu ciąży. Endocrine Society rekomenduje wykonanie cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej dla guzków tarczycy >1cm, wykrytych w trakcie ciąży.

Przedmiotowy program dotyczy ważnego problemu zdrowotnego, występującego na terenie Polski. Głównym celem programu jest profilaktyka chorób tarczycy o podłożu endemicznym, w tym raka tarczycy. Program ma charakter pilotażowy. Do programu kwalifikowane są mieszkanki miasta

Rzeszowa, w wieku od 40 lat, które nie są leczone w poradniach endokrynologicznych. Termin rozpoczęcia programu jest na długo przed datą przekazania Agencji do zaopiniowania.

W programie zakłada się wykonanie oznaczania poziomu hormonów: TSH, oraz wykonanie badania USG tarczycy i/lub FT3 i FT4. Badanie hormonu tyreotropowego, trijodotyroniny wolnej, tyroksyny wolnej oraz badanie ultrasonograficzne tarczyc i przytarczyc są świadczeniami gwarantowanymi zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2011 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, zatem działania proponowane w programie nie wykraczają poza świadczenia finansowane przez NFZ.

Zgodnie z opiniami Rady Przejrzystości badanie TSH nie stanowi dobrego badania przesiewowego czynności tarczycy, ponieważ istnieje wiele chorób – w tym wtórne zaburzenia funkcji tarczycy, w których TSH przybiera przeciwne bądź całkiem nieoczekiwane wartości. Takich przypadków może być ponad 20%.

W poprzednich wydanych opiniach Rada Konsultacyjna stwierdza, że choroby tarczycy są wprawdzie szeroko rozpowszechnione w naszej populacji, ale nie stanowią w tej chwili najbardziej kluczowego zagadnienia, jeśli chodzi o potrzeby zdrowotne polskiego społeczeństwa. Przełomowym momentem w zapobieganiu chorobom tarczycy był rok 1997, w którym wprowadzono obowiązkowy model profilaktyki jodowej w naszym kraju. Spowodowało to istotny spadek częstości występowania poważnych chorób tarczycy, zmniejszyło częstość występowania wola guzkowego oraz nowotworów pęcherzykowych. Rada Konsultacyjna uznała, że wprowadzanie w chwili obecnej programów samorządowych, które miałyby dodatkowo polepszać sytuację w zakresie diagnostyki chorób tarczycy nie jest niezbędnie konieczne, a korzyść z ich realizacji niewspółmiernie mała w stosunku do wydatku finansowego. Zgodnie z opinią Rady, w Polsce istnieje sieć poradni endokrynologicznych, które powinny zapewnić właściwą opiekę pacjentom z zaburzeniami czynności tarczycy oraz z guzkami bądź niemacalnymi zmianami ogniskowymi wykazanymi w badaniu USG.

Autorzy programu podają informację, że realizatorem programu ma być wyznaczony Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Nr 1 w Rzeszowie. Zgodnie z Ustawą art. 48 ust. 4, wyboru realizatora dokonuje się na drodze konkursu ofert, co nie zostało uwzględnione w treści programu.

Autorzy nie uwzględnili diagnostyki cytologicznej i planują zakończyć program na wykonaniu badania USG i/lub FT3 i FT4. W każdym przypadku wskazań do badania cytologicznego pacjent musi mieć ponownie przeprowadzone badanie ultrasonograficzne, które nierozłącznie wiąże się z badaniem cytologicznym i stanowi wspólną procedurę.

Mierniki efektywności nie korespondują w całości z celami programu. Autorzy zamierzają podnieść poziom świadomości właściwej diety oraz występującego ryzyka). W celu dokonania obiektywnej oceny warto jest przeprowadzić analizę sytuacji przynajmniej w dwóch punktach czasowych, przed i po przeprowadzeniu interwencji. Wartości wskazane jako mierniki efektywności sugerują, że dane niezbędne do ewaluacji są gromadzone tylko w końcowym etapie interwencji.

Autorzy uwzględnili koszty jednostkowe: koszt kampanii informacyjnej oraz niezbędnych dokumentów (1 200 zł), koszt kwalifikacji (4 800 zł); koszty I etapu (48 000 zł); koszty II etapu (26 650 zł), na łączną kwotę 80 650 zł.

W projekcie programu zawarte są informacje dotyczące kampanii informacyjnej, która obejmuje lokalne media (prasa, radio, telewizja) oraz plakaty i ulotki informacyjne dostępne jedynie w siedzibie SPZOZ odpowiedzialnego za wykonanie badań i konsultacji. W zestawieniu kosztów nie zostały uwzględnione wydatki w/w kampanii medialnej. Brak odpowiedniego nakładu finansowego podnosi ryzyko, że organizatorzy mogą jedynie ograniczyć się do jednej formy kampanii informacyjnej i tym samym ograniczyć w znacznym stopniu grupę potencjalnych beneficjentów. Projekt nie przewiduje wysyłania indywidualnych zaproszeń, tym samym forma zgłoszenia do programu będzie miała charakter spontaniczny.

Ponadto, w zestawieniu kosztów autorzy uwzględnili, że do badania w pierwszej fazie programu może przystąpić 600 kobiet, w drugiej fazie w badaniu ultrasonograficznym przewidziano udział 500

uczestniczek. Autorzy programu nie argumentują na jakiej podstawie ponad 80%, że wstępnie badanych uczestniczek, będzie wymagało dodatkowego badania ultrasonograficznego.

W nawiązaniu do poprzednich opinii Rady, programy z przedmiotowego zakresu powinny być konsultowane z Polskim Towarzystwem Tyreologicznym.

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

- I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, opierającego się na wykrywaniu chorób tarczycy. Opisany problem zdrowotny jest obecny w populacji docelowej.
- II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów – niejasność w finansowaniu kampanii informacyjnej i jej zasięgu ograniczają możliwość oceny dostępności do świadczeń.
- III. Skuteczność działań – zgodnie z rekomendacjami nie zaleca się populacyjnych badań przesiewowych w kierunku wykrywania chorób tarczycy; zaleca się jedynie wykonywanie badań przesiewowych w kierunku wykrywania nadczynności tarczycy polegające na pomiarze TSH oraz FT4.
- IV. W projekcie oszacowano koszty planowanych interwencji. Brak wyceny kampanii informacyjnej. Niejasne jest dlaczego przy założeniu udziału 600 uczestniczek w pierwszym etapie, przewidziano koszt wykonania 500 badań ultrasonograficznych w drugim etapie.
- V. W projekcie przedstawiono sposób monitorowania jego realizacji, jednak autorzy nie precyzują sposobu ewaluacji poziomu świadomości istniejącego ryzyka schorzeń tarczycy oraz efektywności edukacyjnej, co zostało określone w celach programu.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
Prof. Tomasz Pasierski

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Profilaktyka chorób tarczycy u kobiet od 40. roku życia” realizowany przez Miasto Rzeszów, AOTM-OT-441-167/2013, Warszawa, październik 2013 i aneksu: „Programy z zakresu wykrywania chorób tarczycy”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, listopad 2012.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 305/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.  
o projekcie programu „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania schorzeń tarczycy” miasta Sieradz

*Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania schorzeń tarczycy” miasta Sieradz.*

**Uzasadnienie**

*Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, opierającego się na wykrywaniu chorób tarczycy. Opisany problem zdrowotny jest obecny w populacji docelowej. Dostępności do programu przedstawiona przez realizatorów jest bardzo niejasna. Przedstawiony program powiela świadczenia gwarantowane finansowane ze środków publicznych oraz nie poprawia dostępności do tych świadczeń. Proponowane badanie TSH pacjentka może uzyskać na podstawie skierowania wystawionego przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W dalszej części programu proponuje się wykonanie badania USG oraz skierowanie do lekarza endokrynologa w ramach ubezpieczenia. Powielono zatem procedurę kierowanie pacjentek z rozpoznaniem choroby tarczycy do Poradni Endokrynologicznej w ramach ubezpieczenia. Nie skraca to jednak czasu oczekiwania na uzyskanie świadczenia. Należy również zauważyć, że Polska Grupa do spraw Nowotworów Endokrynnych stwierdza, że proponowane badanie USG nie jest badaniem przesiewowym. Zgodnie z rekomendacjami nie zaleca się populacyjnych badań przesiewowych w kierunku wykrywania chorób tarczycy, zaleca się jedynie wykonywanie badań przesiewowych w kierunku wykrywania nadczynności tarczycy polegające na pomiarze TSH oraz FT4. W projekcie oszacowano koszty planowanych interwencji. Brak wyceny kampanii informacyjnej oraz jednostkowych kosztów obsługi programu.*

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny dla miasta Sieradza z zakresu profilaktyki chorób tarczycy u kobiet od 40 r.ż. Głównym celem programu jest profilaktyka chorób tarczycy, w tym raka tarczycy. Do programu kwalifikowane będą mieszkanki miasta Sieradza, w wieku od 40 lat, które nie są leczone w poradniach endokrynologicznych. W ramach programu zakłada się wykonanie badania stężenia TSH. Pacjenci nie mają zapewnionej konsultacji endokrynologicznej, a zakres interwencji jest ograniczony do badania laboratoryjnego. Dalszy proces leczenia oraz diagnostyka odbywają się w trybie standardowej konsultacji lekarza poz w ramach świadczeń gwarantowanych NFZ. Program ma być realizowany od kwietnia do listopada 2014 roku. Planowany koszt całkowity realizacji programu wynosi 15 000 zł.



## Problem zdrowotny

Choroby gruczołu tarczowego są bardzo rozpowszechnione. Częściej dotyczą one kobiet, nawet kilkakrotnie przewyższając liczbę zachorowań u mężczyzn. Występujące patologie mogą dotyczyć zarówno budowy gruczołu, jak i zaburzeń jego czynności. Najczęstsze schorzenia tego narządu to: wole obojętne, nadczynność i niedoczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, nowotwory złośliwe tarczycy. Objawy towarzyszące tym schorzeniom nie są charakterystyczne. Często uznawane są za objawy starzenia się organizmu, nieprawidłowej diety lub przemęczenia. Jednak rozwój współczesnych technik diagnostycznych umożliwia coraz szybszą i bardziej precyzyjną diagnozę.

## Alternatywne świadczenia

Wykrywanie chorób tarczycy w szczególności nowotworów wpisuje się w cele strategiczne Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015, cele Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych oraz priorytety zdrowotne w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz. U. nr 137 poz. 1126).

Na wniosek Polskiej Komisji ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu Minister Zdrowia wydał w roku 1996 Zarządzenie o powszechnym jodowaniu soli kuchennej (20-40 mg KI/1 Kg), a Polska Komisja określiła pozostałe składowe polskiego modelu profilaktyki jodowej: dodatkowe jodowanie odżywek na poziomie 10 mg I/100 ml mleka – dla noworodków nie karmionych piersią, oraz dodatkowe podanie każdej kobiecie w ciąży i w okresie karmienia piersią 100–150 mg I/dobę w postaci dostępnych na rynku farmaceutyków.

## Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

- Zgodnie z wytycznymi Brytyjskiego Towarzystwa Tarczycowego – British Thyroid Association, Royal College of Physicians z 2007 roku, historia rodzinna występowania raka tarczycy powinna być zawsze brana pod uwagę. Przesiew możliwy jest u osób z historią raka rdzeniastego tarczycy w rodzinie związanego ze specyficznymi onkogennymi mutacjami. Brytyjskie Towarzystwo Tarczycowe nie stwierdziło obecnie prowadzonych żadnych programów przesiewowych w kierunku wykrywania raka tarczycy w populacji generalnej.
- Zgodnie z zaleceniami American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists z 2011 roku, pomiar poziomu TSH ma największą czułość i specyficzność wśród testów stosowanych w przypadku wykrywania nadczynności tarczycy i powinien być używany jako wstępny test przesiewowy, jednak dokładność diagnostyczna zwiększa się przy oznaczaniu TSH dodatkowo z wolną tyroksyną – FT4. Zgodnie z rekomendacjami American Association of Clinical Endocrinologists z 2002 roku badanie poziomu TSH jest najlepszym testem przesiewowym w diagnozowaniu nadczynności tarczycy. Pomiar poziomu TSH powinien być rutynowo wykonywany u kobiet chcących zajść w ciążę lub podczas badań przesiewowych w kierunku wykrywania dysfunkcji tarczycy w pierwszym trymestrze ciąży.
- Endocrine Society w 2007 roku stwierdziło, że korzyści z powszechnych badań przesiewowych w kierunku zaburzeń czynności tarczycy (głównie niedoczynności) nie mogą być poparte obecnymi dowodami, zatem rekomenduje się diagnostykę wśród grup ryzyka wystąpienia chorób tarczycy poprzez badanie poziomu TSH u kobiet: z historią nadczynności lub niedoczynności, poporodowym zapaleniem gruczołu tarczowego lub z łobektomią tarczycy, z chorobami tarczycy w rodzinie, z wolem, z przeciwciałami przeciwtarczycowymi, z anemią, podwyższonym poziomem cholesterolu i hiponatremią, z cukrzycą typu I, z chorobami autoimmunologicznymi, bezpłodnych, u których napromieniana była głowa lub szyja, które poroniły lub urodziły przedterminowo.
- 2005 roku American Association of Clinical Endocrinologists - AACE, the American Thyroid Association – ATA, The Endocrine Society nie znalazł wystarczających dowodów, by zarekomendować populacyjne badania przesiewowe w kierunku wykrywania chorób tarczycy. Rutynowe badanie poziomu TSH zostało jednak zatwierdzone. ATA rekomenduje badania przesiewowe zarówno kobietom, jak i mężczyznom co 5 lat, poczynając od 35 roku życia. AACE zaleca badania osobom starszym, zwłaszcza kobietom. The American Academy of Family Physicians rekomenduje badania po 60 roku życia. The American College of Physicians zaleca

badania kobietom po 50 roku życia, jeśli występuje choć jeden z ewentualnych objawów choroby tarczycy. Konsensus nie zarekomendował rutynowych badań przesiewowych kobietom w ciąży, uznał jednak, że badanie poziomu TSH może zostać wykonane.

- Endocrine Society zaleca kobietom w ciąży przyjmowanie dodatkowych dawek jodu, niezależnie od tego, czy żyją w krajach z niedoborem jodu, czy z jego wystarczającą ilością. Rekomendowana, przeciętna dawka jodu wynosi 250 mikrogramów/doba. Nadczynność tarczycy powinna być wyleczona, zanim kobieta zajdzie w ciążę. Ma ona bowiem znaczący, negatywny wpływ na rozwój płodu. Badanie ukierunkowane na nadczynność tarczycy powinno być wykonane przy pierwszej wizycie kobiety w ciąży u ginekologa lub zaraz po zdiagnozowaniu ciąży. Endocrine Society rekomenduje wykonanie cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej dla guzków tarczycy >1cm, wykrytych w trakcie ciąży.

Przedmiotowy program dotyczy problemu zdrowotnego, występującego na terenie Polski. Głównym celem programu jest profilaktyka chorób tarczycy, w tym raka tarczycy. Do programu kwalifikowane są mieszkanki miasta Sieradza, w wieku od 40 lat, które nie są leczone w poradniach endokrynologicznych.

W programie zakłada się wykonanie oznaczania poziomu hormonów: TSH. Badanie hormonu tyreotropowego jest świadczeniem gwarantowanym zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 maja 2011 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, zatem działania proponowane w programie nie wykraczają poza świadczenia finansowane przez NFZ.

Zgodnie z opiniami Rady Przejrzystości badanie TSH nie stanowi dobrego badania przesiewowego czynności tarczycy, ponieważ istnieje wiele chorób – w tym wtórne zaburzenia funkcji tarczycy, w których TSH przybiera przeciwne bądź całkiem nieoczekiwane wartości. Takich przypadków może być ponad 20%.

W poprzednich wydanych opiniach Rada Konsultacyjna stwierdza, że choroby tarczycy są wprawdzie szeroko rozpowszechnione w naszej populacji, ale nie stanowią w tej chwili najbardziej kluczowego zagadnienia, jeśli chodzi o potrzeby zdrowotne polskiego społeczeństwa. Przełomowym momentem w zapobieganiu chorobom tarczycy był rok 1997, w którym wprowadzono obowiązkowy model profilaktyki jodowej w naszym kraju. Spowodowało to istotny spadek częstości występowania poważnych chorób tarczycy, zmniejszyło częstość występowania wola guzkowego oraz nowotworów pęcherzykowych. Rada Konsultacyjna uznała, że wprowadzanie w chwili obecnej programów samorządowych, które miałyby dodatkowo polepszać sytuację w zakresie diagnostyki chorób tarczycy nie jest niezbędnie konieczne, a korzyść z ich realizacji niewspółmiernie mała w stosunku do wydatku finansowego. Zgodnie z opinią Rady, w Polsce istnieje sieć poradni endokrynologicznych, które powinny zapewnić właściwą opiekę pacjentom z zaburzeniami czynności tarczycy oraz z guzkami bądź niemacalnymi zmianami ogniskowymi wykazanymi w badaniu USG.

Autorzy programu przewidują wyłonienie realizatora programu w drodze konkursu.

Przedstawiona interwencja skupiona jest na profilaktyce wtórnej – tj. wykonania badania przesiewowego i skierowania beneficjenta na dalsze badania w przypadku zaobserwowania nieprawidłowego wskaźnika stężenia TSH. Autorzy nie opisali elementów profilaktyki pierwszorzędowej – edukacji, podnoszenia świadomości wśród uczestników programu, co między innymi zostało sprecyzowane jako cel główny.

Mierniki efektywności nie odpowiadają celom programu. Cele, zgodnie z treścią programu, określają zwiększenie wykrywalności zmian w obrębie gruczołu tarczowego oraz zwiększenie świadomości istniejącego ryzyka związanego ze schorzeniami tarczycy. Brakuje mierników, które pozwoliłyby na obiektywną ocenę, jak świadomość uczestniczek zmieniła się podczas udziału w programie i jak zmieniły się wskaźniki wykrywalności zmian gruczołu tarczowego.

Niedostępność danych epidemiologicznych nie pozwala na pełną ocenę efektywności. Autorzy nie dostarczyli informacji nt. aktualnego stanu chorobowości/zapadalności związanych z zaburzeniami tarczycy w regionie, gdzie interwencja miałaby zostać przeprowadzona. Taki stan uniemożliwia

wiarygodne oszacowanie, czy nastąpił wzrost zaobserwowanych nowych przypadków, jak to zostało określone w celach programu.

Plan organizacyjny przewiduje przeprowadzenie kampanii informacyjnej przez realizatora programu oraz przez Urząd Miasta w Sieradzu, jednak bez uwzględniania nakładów finansowych w wykazie kosztów jednostkowych. Istnieje ryzyko, że realizator programu ograniczy zasięg kampanii informacyjnej i tym samym populację docelową.

Sposób zakończenia udziału w programie i możliwości kontynuacji nie zostały określone w treści programu. Ponadto, nie zostały sprecyzowane kompetencje personelu medycznego, który będzie odpowiedzialny za realizację programu.

Uczestnicy programu, u których zostaną zdiagnozowane określone nieprawidłowości funkcji gruczołu tarczowego, powinni mieć zapewnioną dalszą diagnostykę. Autorzy przewidują wyłącznie badanie TSH, a dalsza diagnostyka leży w gestii uczestnika. Program nie uwzględnia konsultacji lekarskiej z lekarzem internistą bądź specjalistą endokrynologiem.

W nawiązaniu do poprzednich opinii Rady, programy z przedmiotowego zakresu powinny być konsultowane z Polskim Towarzystwem Tyreologicznym.

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

- I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, opierającego się na wykrywaniu chorób tarczycy. Opisany problem zdrowotny jest obecny w populacji docelowej.
- II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów – niejasność w finansowaniu kampanii informacyjnej i jej zasięgu ograniczają możliwość oceny dostępności do świadczeń.
- III. Skuteczność działań – zgodnie z rekomendacjami nie zaleca się populacyjnych badań przesiewowych w kierunku wykrywania chorób tarczycy; zaleca się jedynie wykonywanie badań przesiewowych w kierunku wykrywania nadczynności tarczycy polegające na pomiarze TSH oraz FT4.
- IV. W projekcie oszacowano koszty planowanych interwencji. Brak wyceny kampanii informacyjnej oraz jednostkowych kosztów obsługi programu.
- V. W projekcie przedstawiono sposób monitorowania jego realizacji, jednak autorzy nie precyzują sposobu ewaluacji poziomu świadomości istniejącego ryzyka schorzeń tarczycy oraz efektywności edukacyjnej, co zostało określone w celach programu.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
Prof. Tomasz Pasierski

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania schorzeń tarczycy” realizowany przez Miasto Sieradz, AOTM-OT-441-171/2013, Warszawa, październik 2013 i aneksu: „Programy z zakresu wykrywania chorób tarczycy”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, listopad 2012.

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

1. Nie dotyczy.





Opinia Rady Przejrzystości  
nr 306/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.  
o projekcie programu „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania wad wzroku” miasta Sieradz

*Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania wad wzroku” miasta Sieradz, pod warunkiem doprecyzowania kosztów jednostkowych.*

**Uzasadnienie**

*Oceniany program odnosi się do określonego problemu zdrowotnego oraz profilaktyki i korekcji wad wzroku u dzieci w wieku szkolnym. Nieprawidłowe widzenie może wpłynąć na wyniki w nauce, wybór zawodu i socjoekonomiczny status w dorosłym życiu. Głównym celem programu jest wczesne wykrycie wad wzroku i zapobieganie rozwojowi niedowidzenia i poprawa funkcji narządu wzroku. Zaproszenie do uczestnictwa w programie nastąpi poprzez akcje prowadzone w szkołach oraz akcje medialną. Informacje o programie zostaną zamieszczone na tablicach ogłoszeń w szkołach podstawowych w siedzibie realizatora programu oraz na stronie internetowej. Udział w programie jest całkowicie bezpłatny. Program uzupełnia działania dostępne w ramach świadczeń gwarantowanych, ale tylko w odniesieniu do badań przesiewowych. Z projektu nie wynika, aby umożliwił dalszą diagnostykę, jednak założono udzielanie dalszych wskazówek dot. kontynuacji leczenia w ramach świadczeń gwarantowanych NFZ.*

*Należy jednak doprecyzować wykaz kosztów szczegółowych. Podana została wyłącznie kwota całkowita, bez wyszczególnienia elementów realizacji programu z ich wymaganymi nakładami finansowymi. Nie sprecyzowano, jakie środki finansowe są przeznaczone na kampanię informacyjną oraz obsługę programu. W programie krótko opisano system monitorowania jego realizacji, jednak wybrane mierniki nie są całkowicie skorelowane z celami programu zdrowotnego, szczególnie cel podnoszenia świadomości społecznej występowania wad wzroku oraz potrzeby ich diagnozowania i leczenia.*

*Należy również zauważyć, że proponowane w programie badanie refrakcji powinno być przeprowadzone po wcześniejszym porażeniu akomodacji, należy uwzględnić zgodę rodziców na uczestnictwo dzieci w programie oraz zagwarantowanie szkieł korekcyjnych z oprawkami dla wszystkich uczestników programu (to Rada rekomendowała we wcześniejszych opiniach).*



## **Przedmiot opinii**

Pismo przekazujące projekt programu „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania wad wzroku”, który Miasto Sieradz ma zamiar realizować w okresie: kwiecień-listopad 2014 (pismo z dnia 12.08.2013) od Zastępcy Prezydenta Miasta Sieradz, wpłynęło do Agencji dnia 12.08.2013 r., co wyznacza termin wydania opinii na 12.11.2013 r. Planowany koszt całkowity interwencji został oszacowany na kwotę 20 000 zł.

## **Problem zdrowotny**

Prawidłowe widzenie stanowi niezbędny element poprawnego rozwoju dziecka, dlatego bardzo istotne jest wykrycie zaburzeń widzenia jak najwcześniej. Podjęcie leczenia i poprawa ostrości wzroku pozwala na poprawny rozwój wszystkich funkcji wzrokowych i wpływa na zapobieganie niedowidzenia. W przypadku nadwzroczności, zwiększona akomodacja oka może prowadzić do szybkiego męczenia się przy czytaniu, pisaniu, a także prowadzić do rozwoju zez. Przy dużej krótkowzroczności może dojść do zwyrodnienia siatkówki. W przypadku wad refrakcji konieczne jest wczesne wykrycie oraz korekcja za pomocą właściwych szkieł okularowych.

## **Alternatywne świadczenia**

Brak świadczeń alternatywnych.

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

- Zaburzenia narządu wzroku są jednymi z najczęstszych zaburzeń występujących u dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. Rodzaj tych nieprawidłowości oraz ich częstość zależy od wieku dziecka. Najczęstszymi zaburzeniami są: wady refrakcji (krótkowzroczność, nadwzroczność, astygmatyzm), zez, zaburzenia widzenia barw, amblyopia. Zaburzenia w ostrości widzenia występują często i dotyczą około 10–40% dzieci w wieku szkolnym.
- Czynnikiem powodującym błędy refrakcji są m.in. czynniki genetyczne, środowiskowe, które są bardziej rozpowszechnione w niektórych grupach etnicznych. Nieprawidłowe widzenie może wpłynąć na wyniki w nauce, wybór zawodu i socjoekonomiczny status w dorosłym życiu.
- Eksperci zauważyli, że skutki zaniechania działań zaproponowanych w programach mogą być znaczne, ponieważ brak precyzyjnego widzenia stwarza trudności w nauce dzieci i młodzieży oraz może wpłynąć na brak możliwości wykonywania zawodów, które tego wymagają.
- Nie odnaleziono polskich zaleceń dotyczących rodzajów testów przesiewowych w kierunku wykrywania wad refrakcji, wieku dziecka i częstości ich przeprowadzania. W publikacji wydanej przez Instytut Matki i Dziecka, Zakład Medycyny Szkolnej, w ramach programu polityki zdrowotnej „Wdrażanie standardów w opiece zdrowotnej nad populacją w wieku szkolnym” ze środków Ministerstwa Zdrowia opisano testy przesiewowe, które zostały zaakceptowane przez Konsultantów Krajowych w dziedzinie pediatrii oraz okulistyki. Są to: badanie obecności widocznego zez – ustawienie gałek ocznych, badanie odbicia światła na rogówkach (test Hirschberga), ocena ruchów gałek ocznych, cover test – naprzemienne zasłanianie oczu – testy te należy wykonać w 6 r.ż. dziecka lub w klasie Szkoły Podstawowej; badanie ostrości wzroku do dali za pomocą tablic z optotypami – test należy wykonać w wieku 6 lat, 7 lat (I klasa szkoły podstawowej), 10 lat (III klasa), 12 lat (V klasa), 13 lat (I klasa gimnazjum), 15 lat (III klasa), 16 lat (I klasa szkoły ponadgimnazjalnej), 18/19 lat (ostatnia klasa); badanie widzenia barw za pomocą tablic pseudoizochromatycznych Ishihary – dzieci w wieku 10 lat (III klasa szkoły podstawowej).
- W rekomendacjach zagranicznych nie ma zgodności co do wieku dzieci, częstości, rodzajów testów przesiewowych jakie powinny być wykonywane w kierunku wykrywania zaburzeń wzroku oraz kto te testy powinien przeprowadzać. Według CPS – Kanadyjskiego Towarzystwa Pediatrycznego między 3 a 5 r.ż. powinno się wykonać badanie ostrości wzroku za pomocą tablic z optotypami HOTV lub obrazkowymi, badanie ustawienia gałek ocznych oraz test naprzemiennego zasłaniania oczu w celu wykrycia zez. Według The Royal College of Ophthalmologists badanie przesiewowe wzroku – ocena wzroku – powinno być wykonane u wszystkich 4–5-latków za pomocą tablic Snellena. AAO – Amerykańska Akademia Okulistyczna w porozumieniu z Amerykańskim Towarzystwem Okulistyki Dziecięcej i Zeza – AAPOS rekomenduje

wykonywanie badań okulistycznych u dzieci w każdym wieku, gdy wystąpi jakiegokolwiek podejrzenie związane z wystąpieniem zaburzeń widzenia; badania przesiewowe wzroku powinny być wykonane w wieku 3 i 3,5 r.ż. – badania powinny być oparte głównie na badaniu ostrości wzroku; niezbędnym jest aby badanie ostrości wzroku było przeprowadzone przed 5 r.ż. dziecka; Dalsze badania przesiewowe powinny być wykonywane w ramach rutynowych szkolnych badań lub po pojawieniu się niepokojących symptomów. USPSTF rekomenduje prowadzenie badań przesiewowych w celu wykrycia amblyopii, zez a i zaburzeń ostrości widzenia wśród dzieci młodszych niż 5 lat. Opierając się na przeglądzie aktualnych dowodów, USPSTF nie było w stanie określić poszczególnych optymalnych testów przesiewowych, częstości ich przeprowadzania. W 1 r.ż. zez może zostać oceniony testem naprzemiennego zasłaniania oczu i testem Hirschberga, u dzieci starszych niż 3 lata można ocenić widzenie stereoskopowe, ostrość widzenia za pomocą tablic z optotypami HOTV lub obrazkowymi. AAP – Amerykańska Akademia Pediatryczna we współpracy z APPOS oraz AAO rekomenduje badanie ostrości wzroku za pomocą tablic Snellena lub tablic z optotypami HOTV lub obrazkowymi, test naprzemiennego zasłaniania oczu u dzieci w wieku 3–5 i 6 lat i starszych; badania ostrości wzroku powinno być wykonywane z odległości ok 3 m. AAPOS rekomenduje powtarzanie badań przesiewowych wzroku co 1–2 lata. COS – Kanadyjskie Towarzystwo Okulistyczne rekomenduje badanie ostrości wzroku za pomocą tablic Snellena oraz test naprzemiennego zasłaniania oczu u dzieci 3-letnich; badanie ostrości wzroku za pomocą tablic Snellena u dzieci w wieku 4,5–6 r.ż.

- W swoich opiniach, eksperci stwierdzili, że nie ma skuteczniejszych interwencji w przedmiotowym wskazaniu niż: badanie ostrości wzroku (wykrywające ewentualne osłabienie widzenia), ruchomości gałek ocznych (kontrolujące ustawienie oczu i potwierdzające lub wykluczające obecność zez a), badanie dna oka (wykrywające ewentualne schorzenia oczu) oraz badanie wady refrakcji autorefraktometrem komputerowym po porażeniu akomodacji (wykrywające wady refrakcji). Istotnym jest aby badanie autorefraktometrem było wykonane po porażeniu akomodacji oka.
- Jeden z ekspertów stwierdził, że wiek dziecka przed rozpoczęciem edukacji szkolnej jest najlepszym, najmniej obciążającym finansowo okresem na wykonanie badań profilaktycznych wzroku oraz, że każde dziecko, które rozpoczyna naukę lub już uczęszcza do szkoły, powinno raz w roku przejść badanie okulistyczne.
- Wszystkie badania należy wykonywać w przyjaznej dziecku atmosferze, wyjaśniając na czym dane badanie będzie polegać i jaka jest w nim rola dziecka.
- Autorzy przeglądów są zgodni, że brak jest dowodów dotyczących prowadzenia przesiewowych badań wzroku. Mimo to, że badania przesiewowe wzroku są szeroko prowadzone w szkołach w krajach o wysokich dochodach i w wielu krajach o średnich dochodach, efektywność tych programów nie została dotąd ustalona. Badania przesiewowe wzroku w szkołach są generalnie postrzegane jako korzystne, jednak brak jest prowadzonych badań RCT, które mogłyby potwierdzić lub odrzucić tą tezę. Brak zgodności co do wieku dzieci, w którym powinny być poddane przesiewowi i jakie testy powinny być stosowane oraz jakie punkty końcowe powinny być oceniane.
- Różne organizacje rekomendują różnorodne testy do oceny wzroku w różnych grupach wiekowych. Mimo, że zostało opublikowanych wiele badań oceniających różne testy do wykrywania zaburzeń wzroku, dla żadnego pojedynczego testu lub grupy testów nie wykazano wyższości nad innymi.
- Prawidłowe widzenie najczęściej może zostać przywrócone przez noszenie szkieł korekcyjnych. Jednakże istnieją dowody na to, że nadmierna lub nieadekwatna korekcja może spowodować wadę, która będzie się utrzymywać, w sytuacji gdy mogłaby zostać skorygowana w inny sposób lub ustąpić naturalnie (emmetropizacja). Jeden z ekspertów zwrócił uwagę na to, aby doboru szkieł okularowych dokonywał lekarz okulista po zaaplikowaniu badanemu dziecku kropli porażających akomodację.

Oceniany Program odnosi się do określonego problemu zdrowotnego oraz profilaktyki i korekcji wad wzroku u dzieci w wieku szkolnym. Głównym celem programu jest wczesne wykrycie wad wzroku i

zapobieganie rozwojowi niedowidzenia i poprawa funkcji narządu wzroku. Program nie zawiera opisu sytuacji epidemiologicznej.

Okres realizacji Programu to kwiecień-listopad 2014. Opisano populację kwalifikującą się do badań oraz określono jej szacunkową wielkość.

Badanie ostrości wzroku za pomocą tablic Snellena jest rekomendowane u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Ma na celu wykrycie ewentualnego osłabienia widzenia, badanie ruchomości gałek ocznych – kontroluje ustawienie oczu i potwierdza lub wyklucza obecność zezów, badanie dna oka – wykrywa ewentualne schorzenia oczu, badanie wad refrakcji autorefraktometrem komputerowym – wykrywa wady refrakcji. Istotne jest aby badanie autorefraktometrem komputerowym było wykonane po porażeniu akomodacji oka, ponieważ badanie bez porażenia akomodacji prowadzi do otrzymania nieprawidłowych wyników i zastosowania nieprawidłowej korekcji okularowej. Jeden z ekspertów zaznaczył, iżby doboru okularów dokonywał lekarz okulista po przeprowadzeniu badań autorefraktometrem. Według Instytutu Matki i Dziecka badanie za pomocą tablic Snellena powinno być wykonywane z odległości 5 m lub 3 m jeżeli realizator nie dysponuje większym pomieszczeniem.

Badanie w kierunku wykrywania zezów powinno obejmować badanie ustawienia gałek ocznych; badanie asymetrii odbicia światła na rogówce (test Hirschberga) oraz badanie skłonności do zezowania przy użyciu testu naprzemiennego zasłaniania oczu (cover test). Badanie to jest badaniem zalecanym i zaakceptowanym przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii, jednak zgodnie z zaleceniami Instytutu Matki i Dziecka badanie to powinno być wykonywane u dzieci w wieku 6, 7, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19 lat. Ponadto, badanie zaburzeń widzenia barw u dzieci w wieku 10 lat.

Do programu kwalifikują się dzieci w wieku 8 lat (rocznik 2006), które nie są objęte badaniami przesiewowymi. Program uzupełnia działania dostępne w ramach świadczeń gwarantowanych, ale tylko w odniesieniu do badań przesiewowych. Z projektu nie wynika, aby umożliwiał dalszą diagnostykę, jednak założono udzielanie dalszych wskazówek dot. leczenia w ramach świadczeń gwarantowanych NFZ.

W projekcie programu zdefiniowano oczekiwane efekty oraz mierniki efektywności przeprowadzonych działań. Określono populację docelową, jej wielkość oraz sposoby i kryteria kwalifikacji pacjentów do programu. Mierniki efektywności nie są ściśle skorelowane z celami programu. Mianowicie, autorzy jako cele określają obniżenie częstości występowania nieskorygowanych wad wzroku oraz zwiększenie świadomości społecznej. Osiągnięcie zamierzonego celu wymaga wykorzystania danych historycznych, które częściowo autorzy programu przytoczyli, jednak brak przedstawionej sytuacji epidemiologicznej utrudnia oszacowanie mierników efektywności. Podobna sytuacja dotyczy celu poszerzenia wiedzy wśród rodziców – autorzy programu nie przedstawili w planie realizacyjnym edukacji i narzędzi, które pozwoliłyby na ewaluację stanu świadomości istnienia problemu zdrowotnego oraz potrzeby korekcji wad wzroku.

Charakter oraz kształt akcji informacyjnej definiuje tryb zgłaszania do programu jako spontaniczny. Istnieje ryzyko, że stopień dostępu do oferowanych świadczeń nie będzie zrównoważony. Ponadto, autorzy programu nie przedstawili w jakim wymiarze czasowym beneficjenci będą mogli wziąć udział w programie. Grupą docelową są dzieci, które w celu wykonania oferowanych badań są pod opieką rodzica/opiekuna. Autorzy winni wziąć pod uwagę fakt, że pewna część rodziców/opiekunów nie będzie miała możliwości uczestniczenia z dzieckiem w badaniach ze względu na obowiązki zawodowe, bądź ze względu na chorobę podopiecznego. Program w dotychczasowej formie nie przewiduje uzgodnienia terminu zastępczego lub ewentualnej pomocy dla dzieci, w sytuacji gdy rodzice/opiekunowie mają ograniczone zasoby czasowe.

Program nie zawiera wykazu kosztów szczegółowych. Autorzy nie sprecyzowali, jakie środki finansowe są przeznaczone na kampanię informacyjną oraz obsługę programu. W projekcie Programu nie odniesiono się do skuteczności, bezpieczeństwa lub efektywności kosztowej planowanych działań. Wskazane jest podkreślenie faktu podania leku porażającego akomodację oraz udzielenie informacji dotyczącej efektów oraz działań niepożądanych.

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

- I. Program odnosi się do szerokiego problemu zdrowotnego – profilaktyki i korekcji wad wzroku oraz chorób oczu u dzieci. Opisany problem zdrowotny jest obecny w polskiej populacji.
- II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów – Określono populację docelową kwalifikującą się do udziału w Programie.
- III. Skuteczność działań – w projekcie nie odniesiono się do skuteczności planowanych działań.
- IV. W projekcie podjęto próbę oszacowania kosztów realizacji Programu. Przewidywany koszt całkowity programu wynosi 20 000 zł. Program nie zawiera wykazu kosztów szczegółowych. Autorzy nie sprecyzowali, jakie środki finansowe są przeznaczone na kampanię informacyjną oraz obsługę programu.
- V. W programie krótko opisano systemu monitorowania jego realizacji, jednak wybrane mierniki nie są całkowicie skorelowane z celami programu zdrowotnego, szczególnie cel podnoszenia świadomości społecznej występowania wad wzroku oraz potrzeby ich diagnozowania i leczenia.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
Prof. Tomasz Pasierski

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Program profilaktyki zdrowotnej wczesnego wykrywania wad wzroku” realizowany przez Miasto Sieradz, AOTM-OT-441-168/2013, Warszawa, październik 2013 i aneksu: „Programy z zakresu profilaktyki i korekcji wad wzroku oraz chorób oczu u dzieci – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, styczeń 2012.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 307/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.

o projekcie programu „Program profilaktyki wad i schorzeń narządu wzroku u dzieci w wieku przedszkolnym” miasta Wrocław

*Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Program profilaktyki wad i schorzeń narządu wzroku u dzieci w wieku przedszkolnym” miasta Wrocław, pod warunkiem doprecyzowania kosztów jednostkowych.*

**Uzasadnienie**

*Program odnosi się do szerokiego problemu zdrowotnego - profilaktyki i korekcji wad wzroku oraz chorób oczu u dzieci w wieku przedszkolnym. Opisany problem zdrowotny jest obecny w polskiej populacji. Badania diagnostyczne w kierunku wczesnego wykrywania wad i schorzeń narządu wzroku u dzieci polegać będą na wykonaniu oceny ostrości wzroku, ruchomości gałek ocznych, cover testu (wykrywający zezą), widzenia przestrzennego, oceny odcinka przedniego oka, dna oka oraz refrakcji. Ponadto, program zawiera spotkanie edukacyjno-informacyjne dla rodziców, mające na celu podniesienie świadomości występowania oraz konsekwencji wad wzroku u dzieci. W programie określono cel główny i cele szczegółowe. Wskazano oczekiwane efekty oraz określono mierniki efektywności odpowiadające celom programu. Wskazano na działania edukacyjno-informacyjne jednak jej nakłady finansowe nie są szczegółowo opisane. Poszczególne badania w ramach interwencji zostały wymienione przez autorów z określeniem wymogów oraz specyfiki badania, które jest możliwe do wykonania u dzieci bez utraty odpowiedniej jakości udzielanego świadczenia. Ponadto, opisane zostały zasady udzielania świadczeń w ramach programu, włączając rolę nauczycieli, rodziców/opiekunów. Określono także kryteria dla lekarza specjalisty odpowiedzialnego za udzielanie świadczeń. Program nie powiela świadczeń finansowanych ze środków publicznych.*

*Należy jednak doprecyzować oszacowanie kosztów realizacji programu. W budżecie nie uwzględniono kosztów kampanii informacyjnej oraz kosztów obsługi, które wg autorów wliczone są w koszt jednostkowy wykonania badania przez realizatora. W programie opisano system monitorowania realizacji programu, jednak nie wszystkie zamierzone cele określone w programie mogą być poddane ewaluacji ze względu na brak stosownych mierników.*

**Przedmiot opinii**

Pismo przekazujące projekt programu „Program profilaktyki wad i schorzeń narządu wzroku u dzieci w wieku przedszkolnym”, który Miasto Wrocław ma zamiar realizować w okresie: 2014-2015 (pismo z dnia 10.09.2013 r.) od Dyrektora Wydziału Zdrowia i Spraw Społecznych Urzędu Miejskiego



Wrocławia, wpłynęło do Agencji dnia 17.09.2013 r., co wyznacza termin wydania opinii na 17.12.2013 r. Planowany koszt całkowity interwencji został oszacowany na kwotę 50 000 zł.

### **Problem zdrowotny**

Prawidłowe widzenie stanowi niezbędny element poprawnego rozwoju dziecka, dlatego bardzo istotne jest wykrycie zaburzeń widzenia jak najwcześniej. Podjęcie leczenia i poprawa ostrości wzroku pozwala na poprawny rozwój wszystkich funkcji wzrokowych i wpływa na zapobieganie niedowidzenia. W przypadku nadwzroczności, zwiększona akomodacja oka może prowadzić do szybkiego męczenia się przy czytaniu, pisaniu, a także prowadzić do rozwoju zez. Przy dużej krótkowzroczności może dojść do zwyrodnienia siatkówki. W przypadku wad refrakcji konieczne jest wczesne wykrycie oraz korekcja za pomocą właściwych szkieł okularowych.

### **Alternatywne świadczenia**

Brak świadczeń alternatywnych.

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

- Zaburzenia narządu wzroku są jednymi z najczęstszych zaburzeń występujących u dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. Rodzaj tych nieprawidłowości oraz ich częstość zależy od wieku dziecka. Najczęstszymi zaburzeniami są: wady refrakcji (krótkowzroczność, nadwzroczność, astygmatyzm), zez, zaburzenia widzenia barw, amblyopia. Zaburzenia w ostrości widzenia występują często i dotyczą około 10-40% dzieci w wieku szkolnym.
- Czynnikiem powodującymi błędy refrakcji są m.in. czynniki genetyczne, środowiskowe oraz są bardziej rozpowszechnione w niektórych grupach etnicznych. Nieprawidłowe widzenie może wpłynąć na wyniki w nauce, wybór zawodu i socjoekonomiczny status w dorosłym życiu.
- Eksperci zauważyli, że skutki zaniechania działań zaproponowanych w programach mogą być znaczne, ponieważ brak precyzyjnego widzenia stwarza trudności w nauce dzieci i młodzieży oraz może wpłynąć na brak możliwości wykonywania zawodów, które tego wymagają.
- Nie odnaleziono polskich zaleceń dotyczących rodzajów testów przesiewowych w kierunku wykrywania wad refrakcji, wieku dziecka i częstości ich przeprowadzania. W publikacji wydanej przez Instytut Matki i Dziecka, Zakład Medycyny Szkolnej, w ramach programu polityki zdrowotnej „Wdrażanie standardów w opiece zdrowotnej nad populacją w wieku szkolnym” ze środków Ministerstwa Zdrowia opisano testy przesiewowe, które zostały zaakceptowane przez Konsultantów Krajowych w dziedzinie pediatrii oraz okulistyki. Są to: badanie obecności widocznego zez – ustawienie gałek ocznych, badanie odbicia światła na rogówkach (test Hirschberga), ocena ruchów gałek ocznych, cover test – naprzemienne zasłanianie oczu – testy te należy wykonać w 6 r.ż. dziecka lub w klasie Szkoły Podstawowej; badanie ostrości wzroku do dali za pomocą tablic z optotypami – test należy wykonać w wieku 6 lat, 7 lat (I klasa szkoły podstawowej), 10 lat (III klasa), 12 lat (V klasa), 13 lat (I klasa gimnazjum), 15 lat (III klasa), 16 lat (I klasa szkoły ponadgimnazjalnej), 18/19 lat (ostatnia klasa); badanie widzenia barw za pomocą tablic pseudoizochromatycznych Ishihary – dzieci w wieku 10 lat (III klasa szkoły podstawowej).
- W rekomendacjach zagranicznych nie ma zgodności co do wieku dzieci, częstości, rodzajów testów przesiewowych jakie powinny być wykonywane w kierunku wykrywania zaburzeń wzroku oraz kto te testy powinien przeprowadzać. Według CPS – Kanadyjskiego Towarzystwa Pediatrycznego między 3 a 5 r.ż. powinno się wykonać badanie ostrości wzroku za pomocą tablic z optotypami HOTV lub obrazkowymi, badanie ustawienia gałek ocznych oraz test naprzemiennego zasłaniania oczu w celu wykrycia zez. Według The Royal College of Ophthalmologists badanie przesiewowe wzroku – ocena wzroku – powinno być wykonane u wszystkich 4–5-latków za pomocą tablic Snellena. AAO – Amerykańska Akademia Okulistyczna w porozumieniu z Amerykańskim Towarzystwem Okulistyki Dziecięcej i Zeza – AAPOS rekomenduje wykonywanie badań okulistycznych u dzieci w każdym wieku, gdy wystąpi jakiegokolwiek podejrzenie związane z wystąpieniem zaburzeń widzenia; badania przesiewowe wzroku powinny być wykonane w wieku 3 i 3,5 r.ż. – badania powinny być oparte głównie na badaniu ostrości wzroku; niezbędnym jest aby badanie ostrości wzroku było przeprowadzone przed 5 r.ż. dziecka; Dalsze badania przesiewowe powinny być wykonywane w ramach rutynowych szkolnych badań lub po pojawieniu się niepokojących symptomów. USPSTF rekomenduje prowadzenie badań przesiewowych w celu wykrycia amblyopii, zez i zaburzeń ostrości widzenia wśród dzieci

młodszych niż 5 lat. Opierając się na przeglądzie aktualnych dowodów, USPSTF nie było w stanie określić poszczególnych optymalnych testów przesiewowych, częstości ich przeprowadzania. W 1 r.ż. zez może zostać oceniony testem naprzemiennego zasłaniania oczu i testem Hirschberga, u dzieci starszych niż 3 lata można ocenić widzenie stereoskopowe, ostrość widzenia za pomocą tablic z optotypami HOTV lub obrazkowymi. AAP – Amerykańska Akademia Pediatria we współpracy z APPOS oraz AAO rekomenduje badanie ostrości wzroku za pomocą tablic Snellena lub tablic z optotypami HOTV lub obrazkowymi, test naprzemiennego zasłaniania oczu u dzieci w wieku 3–5 i 6 lat i starszych; badania ostrości wzroku powinno być wykonywane z odległości ok 3 m. AAPOS rekomenduje powtarzanie badań przesiewowych wzroku co 1–2 lata. COS – Kanadyjskie Towarzystwo Okulistyczne rekomenduje badanie ostrości wzroku za pomocą tablic Snellena oraz test naprzemiennego zasłaniania oczu u dzieci 3-letnich; badanie ostrości wzroku za pomocą tablic Snellena u dzieci w wieku 4,5–6 r.ż.

- W swoich opiniach, eksperci stwierdzili, że nie ma skuteczniejszych interwencji w przedmiotowym wskazaniu niż: badanie ostrości wzroku (wykrywające ewentualne osłabienie widzenia), ruchomości gałek ocznych (kontrolujące ustawienie oczu i potwierdzające lub wykluczające obecność zez), badanie dna oka (wykrywające ewentualne schorzenia oczu) oraz badanie wady refrakcji autorefraktometrem komputerowym po porażeniu akomodacji (wykrywające wady refrakcji). Istotnym jest aby badanie autorefraktometrem było wykonane po porażeniu akomodacji oka.
- Jeden z ekspertów stwierdził, że wiek dziecka przed rozpoczęciem edukacji szkolnej jest najlepszym, najmniej obciążającym finansowo okresem na wykonanie badań profilaktycznych wzroku oraz, że każde dziecko, które rozpoczyna naukę lub już uczęszcza do szkoły, powinno raz w roku przejść badanie okulistyczne.
- Wszystkie badania należy wykonywać w przyjaznej dziecku atmosferze, wyjaśniając na czym dane badanie będzie polegać i jaka jest w nim rola dziecka.
- Autorzy przeglądów są zgodni, że brak jest dowodów dotyczących prowadzenia przesiewowych badań wzroku. Mimo to, że badania przesiewowe wzroku są szeroko prowadzone w szkołach w krajach o wysokich dochodach i w wielu krajach o średnich dochodach, efektywność tych programów nie została dotąd ustalona. Badania przesiewowe wzroku w szkołach są generalnie postrzegane jako korzystne, jednak brak jest prowadzonych badań RCT, które mogłyby potwierdzić lub odrzucić tą tezę. Brak zgodności co do wieku dzieci, w którym powinny być poddane przesiewowi i jakie testy powinny być stosowane oraz jakie punkty końcowe powinny być oceniane.
- Różne organizacje rekomendują różnorodne testy do oceny wzroku w różnych grupach wiekowych. Mimo, że zostało opublikowanych wiele badań oceniających różne testy do wykrywania zaburzeń wzroku, dla żadnego pojedynczego testu lub grupy testów nie wykazano wyższości nad innymi.
- Prawidłowe widzenie najczęściej może zostać przywrócone przez noszenie szkieł korekcyjnych. Jednakże istnieją dowody na to, że nadmierna lub nieadekwatna korekcja może spowodować wadę, która będzie się utrzymywać, w sytuacji gdy mogłaby zostać skorygowana w inny sposób lub ustąpić naturalnie (emmetropizacja). Jeden z ekspertów zwrócił uwagę na to, aby doboru szkieł okularowych dokonywał lekarz okulista po zaaplikowaniu badanemu dziecku kropli porażających akomodację.

Oceniany program odnosi się do określonego problemu zdrowotnego – profilaktyki i korekcji wad wzroku u dzieci wieku przedszkolnym. Głównym celem programu jest wczesne wykrycie wad wzroku, zapobieganie rozwojowi niedowidzenia i poprawa funkcji narządu wzroku. Jak wynika z danych epidemiologicznych problem zdrowotny jest obecny w zdefiniowanej populacji.

Programem zostaną objęte dzieci do lat 5. Przewiduje się, że w trakcie trwania programu przebadanych zostanie ok. 3000 dzieci rocznie. Okres realizacji programu został określony na lata 2014-2015.

Zgodnie z treścią programu do populacji docelowej są włączone dzieci uczęszczające do wrocławskich przedszkoli. W każdym roku organizatorzy planują objęcie grupy 3000 dzieci, co stanowi około 22% populacji. Program wyłącznie skupia się na dzieciach uczęszczających do przedszkoli, co pozostawia



grupę ponad 6000 dzieci po za zasięgiem programu zdrowotnego, które także znajdują się w grupie ryzyka występowania wad wzroku.

Zakres wiekowy populacji, w domyśle będący jednym z kryteriów kwalifikacyjnych, nie został wymieniony w sekcji kryterium włączenia do programu. Kryteria i sposób kwalifikacji uczestników nie są merytorycznie precyzyjne i trudno jest wywnioskować jak spośród 13 tysięcy dzieci, zostanie wyłoniona grupa, której liczebność przewidują autorzy. Jeżeli uczestnictwo jest spontaniczne istnieje ryzyko nierównego dostępu do oferowanych świadczeń. Kryteria kwalifikacji powinny być na tyle sprecyzowane, aby realizatorzy, a także rodzice zgłaszający udział dziecka w badaniu nie mieli wątpliwości o możliwości udziału w programie. Zgodnie ze stanem na dzień 30 września 2012 r. we Wrocławiu zarejestrowane jest 136 publicznych i niepublicznych przedszkoli, włączając Przedszkole Specjalne dla Dzieci Upośledzonych Umysłowo oraz Przedszkole Specjalne nr 152 dla Dzieci Niestyszających i Słabosłyszających – zgodnie z zaleceniami Canadian Pediatric Society dzieci z czynnikami ryzyka, takim jak opóźnienie rozwoju, powinny zostać przebadane przez wysoko wyspecjalizowanych okulistów. W związku z powyższym zalecane jest, aby organizatorzy, podczas wyboru realizatora programu, wzięli pod uwagę fakt problemów komunikacyjnych umożliwiając diagnostykę dzieciom z upośledzeniem umysłowym bądź dzieciom słabosłyszającym. Ponadto, nie została uściślona kwestia jakie przedszkola, publiczne i/lub niepubliczne, będą miały możliwość udziału w programie.

Poszczególne badania w ramach interwencji zostały wymienione przez autorów z określeniem wymogów oraz specyfiki badania, które jest możliwe do wykonania u dzieci bez utraty odpowiedniej jakości udzielanego świadczenia. Ponadto, opisane zostały zasady udzielania świadczeń w ramach programu, włączając rolę nauczycieli, rodziców/opiekunów. Określono wstępnie także kryteria dla lekarza specjalisty odpowiedzialnego za udzielanie świadczeń.

Autorzy zaznaczają, że badania związane z interwencją będą odbywały się na terenie przedszkola, pod opieką nauczycieli oraz lekarza okulisty odpowiedzialnego za udzielenie świadczenia. Problem z ograniczeniami czasowymi rodziców/opiekunów został w dużym stopniu wyeliminowany, gdyż badania mają się odbywać podczas obecności dzieci w przedszkolu, po uprzedniej konsultacji oraz zgody rodziców. Autorzy zaplanowali także działania w przypadku, gdy dziecko jest nieobecne w dniu badań, umożliwiając dodatkową konsultację u specjalisty.

Badanie ostrości wzroku za pomocą tablic Snellena jest rekomendowane u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Ma na celu wykrycie ewentualnego osłabienia widzenia, badanie ruchomości gałek ocznych – kontroluje ustawienie oczu i potwierdza lub wyklucza obecność zez; badanie dna oka – wykrywa ewentualne schorzenia oczu, badanie wad refrakcji autorefraktometrem komputerowym – wykrywa wady refrakcji. Istotne jest aby badanie autorefraktometrem komputerowym było wykonane po porażeniu akomodacji oka, ponieważ badanie bez porażenia akomodacji prowadzi do otrzymania nieprawidłowych wyników i zastosowania nieprawidłowej korekcji okularowej. Jeden z ekspertów zaznaczył, aby doboru okularów dokonywał lekarz okulista po przeprowadzeniu badań autorefraktometrem. Według Instytutu Matki i Dziecka badanie za pomocą tablic Snellena powinno być wykonywane z odległości 5 m lub 3 m jeżeli realizator nie dysponuje większym pomieszczeniem. W programie nie jest jednoznacznie sprecyzowane czy badanie refrakcji będzie odbywało się z podaniem środka porażającego akomodację.

W odniesieniu do badania mającego na celu wykrywanie wad wzroku można stwierdzić, iż badanie cover test jest badaniem zalecanym i zaakceptowanym przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii, jednak zgodnie zaleceniami Instytutu Matki i Dziecka badanie to powinno być wykonywane u dzieci w wieku 6, 7, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19 lat. Badanie ostrości wzroku za pomocą tablic Snellena jest rekomendowane u dzieci w wieku 6 lat i starszych. Ponadto, badanie zaburzeń widzenia barw – badanie widzenia barw za pomocą tablic pseudoizochromatycznych Ishihary – u dzieci w wieku 10 lat. Istotne jest aby forma badania była dostosowana do grupy wiekowej.

Programem objęte będą dzieci w wieku 5 lat, zatem te, które nie są objęte badaniami przesiewowymi w takim zakresie jak przedstawia to program zdrowotny. Program nie powieła świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

Dostarczono informacje o celach, oczekiwanych efektach oraz sposobie monitorowania i ewaluacji planowanych działań. Opisano populację oraz określono jej szacunkową wielkość, kryteria włączenia do programu nie są jednak precyzyjnie określone.

W projekcie programu zawarto informacje o planowanym monitorowaniu i ewaluacji realizacji programu – nie wszystkie wskaźniki monitorowania odpowiadają zamierzonym celom. Autorzy nie podają informacji w jaki sposób stopień świadomości oraz efektywność kampanii edukacyjnej zmienił się podczas przeprowadzania interwencji.

Badania będą wykonywane przez jednego realizatora w drodze konkursu, jednak w wielu placówkach. Cennym wskaźnikiem równego dostępu do świadczeń jest oszacowanie oraz porównanie współczynników zgłaszalności i jakości świadczeń indywidualnie dla każdej z placówek. Porównanie wartości indywidualnych pozwala na skorygowanie oceny punktu końcowego interwencji.

W projekcie Programu odniesiono się do bezpieczeństwa, jednak wyłącznie z perspektywy ochrony danych osobowych. Wskazane jest, w przypadku podawania środka porażającego akomodację, podkreślenie faktu podania leku oraz udzielenie informacji dotyczącej efektów oraz działań niepożądanych.

Określono wielkość potrzebnych środków finansowych. Nie podano jednak struktury budżetu szczegółowego, biorąc pod uwagę planowaną kampanię telewizyjną oraz wyodrębnioną stronę internetową. Realizacja programu jest możliwa dzięki środkom finansowym pochodzącym z budżetu Miasta Wrocławia.

W projekcie programu uwzględniono ocenę skuteczności i efektywności kosztowej planowanych działań.

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

- I. Program odnosi się do szerokiego problemu zdrowotnego - profilaktyki i korekcji wad wzroku oraz chorób oczu u dzieci w wieku przedszkolnym. Opisany problem zdrowotny jest obecny w polskiej populacji.
- II. Dostępność działań programu dla beneficjentów – Zgodnie z założeniami programu interwencja będzie przeprowadzana w przedszkolach zlokalizowanych na terenie Wrocławia – strategia ta wyklucza dzieci nie uczęszczające do przedszkola. Autorzy przewidują przeprowadzenie akcji informacyjno-promocyjnej, jednak jej nakłady finansowe nie są szczegółowo opisane.
- III. Skuteczność działań – w projekcie nie uwzględniono oceny skuteczności.
- IV. W projekcie podjęto próbę oszacowania kosztów realizacji programu. Przewidywany koszt całkowity programu wynosi 50 000 zł. Nie uwzględniono jednak kosztów kampanii informacyjnej oraz kosztów obsługi, które wg autorów wliczone są w koszt jednostkowy wykonania badania przez realizatora.
- V. W programie opisano systemu monitorowania jego realizacji, jednak nie wszystkie zamierzone cele określone w programie mogą być poddane ewaluacji ze względu na brak stosownych mierników.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
Prof. Tomasz Pasierski

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Program profilaktyki wad i schorzeń narządu wzroku u dzieci w wieku przedszkolnym” realizowany przez Miasto Wrocław, AOTM-OT-441-188/2013, Warszawa, październik 2013 i aneksu: „Programy z zakresu profilaktyki i korekcji wad wzroku oraz chorób oczu u dzieci – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, styczeń 2012.

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

1. Nie dotyczy.