



## Rekomendacja nr 87/2015

z dnia 6 listopada 2015 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

**Prezes Agencji** rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Przedstawione dowody naukowe dla populacji z mutacją w genach ABCC8, GCK, HNF1A, KCNJ11, HNF4A wskazują na uzyskanie efektu terapeutycznego po wykryciu mutacji i zmianie dotychczasowego leczenia. Należy jednak mieć na uwadze, że przeprowadzone badania, były próbami o krótkim okresie obserwacji, dlatego utrudnione jest wnioskowanie na temat trwałości uzyskanego efektu terapeutycznego. Istotna jest dalsza ocena skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowego świadczenia.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono dowodów naukowych dla oceny klinicznej interwencji będącej przedmiotem zlecenia w obrębie mutacji w genie FOXP3 oraz INS, a zatem niemożliwe jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa świadczenia w populacji osób z tą mutacją. Wskazuje się, że sprawdzenie mutacji FOXP3 jest wykorzystywane w celu oceny zaburzeń układu odpornościowego prowadzących do konieczności przeszczepienia szpiku. Wobec powyższego podkreślić należy, że istniejące dowody naukowe nie uzasadniają finansowania diagnostyki w zakresie oceny mutacji FOXP3 oraz INS.

Jednostkowy koszt przeprowadzenia diagnostyki cukrzycy monogenowej wynosi ok. 2 510 zł, a łączny koszt dla populacji oszacowane przez ekspertów na 5 000 osób może wynieść nawet 125 500 000zł. Należy mieć jednak na względzie niepewność powyższych oszacowań



wynikającą z braku możliwości dokładnego oszacowania liczby pacjentów z cukrzycą monogenową.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami w Wielkiej Brytanii na liście badań molekularnych finansowanych ze środków publicznych NHS uwzględniono badania genów odpowiedzialnych za rozwój cukrzycy monogenowej. Przy tym warto mieć na względzie, że wytyczne wskazują na zasadność prowadzenia diagnostyki głównie u niemowląt, u których pomiędzy 6-12 m. ż. wystąpiły objawy hiperglikemii oraz brak jest charakterystycznych objawów dla cukrzycy typu 1 lub 2. Wskazaniem jest także występowanie dodatkowych objawów np. zaburzeń rozwoju oraz rodzinne występowanie cukrzycy. Wobec wątpliwości co do wielkości efektu terapeutycznego i potencjalnego wysokiego wpływu na budżet płatnika, zasadnym może być finansowanie przedmiotowego świadczenia głównie w wymienionych powyżej populacjach.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

### **Problem zdrowotny**

Cukrzyca (diabetes mellitus) to choroba metaboliczna (kody zgodnie z klasyfikacją ICD-10: E10-E14 Diabetes mellitus) charakteryzująca się hiperglikemią będącą efektem niewłaściwego wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy powoduje uszkodzenie lub zaburzenia czynności i niewydolności narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

W klasyfikacji cukrzycy wyróżnia się: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, cukrzycę o znanej etiologii, w tym cukrzycę monogenową, cukrzycę ciążową.

Cukrzyca monogenowa wywołana jest przez defekty genetyczne czynności komórek  $\beta$ . Głównym kryterium rozpoznania jest wczesny wiek wystąpienia choroby oraz zidentyfikowanie defektów genetycznych w obrębie pojedynczych genów leżących u jej podłoża. Do tej pory zidentyfikowano ponad 40 różnych podtypów genetycznych cukrzyc monogenowych. Patomechanizmy leżące u jej podstaw można podzielić na dwie grupy: defekty genetyczne wydzielania insuliny oraz defekty genetyczne czynności insuliny. Objawy cukrzycy monogenowej są zróżnicowane, głównie pod względem ujawniającego się fenotypu pozatrzustkowego, a fenotyp cukrzycowy pozwala je zaliczyć do granicznych postaci cukrzycy typu 1 i 2.

W obrębie cukrzycy monogenowej można wyróżnić:

Cukrzycę noworodkową, diagnozowaną najczęściej do 6. miesiąca życia. Może mieć postać utrwaloną lub przemijającą. Najczęstszą przyczyną są mutacje genów KCNJ11 lub ABCC8 regulujących funkcje komórek  $\beta$ .

Cukrzycę typu MODY, ujawniającą się między 15. a 35. r. ż., zaś jej przebieg kliniczny zbliżony jest do cukrzycy typu 2. Najczęściej występującym zaburzeniem genetycznym są mutacje genów GCK i HNF1A, regulujących wydzielanie insuliny, które odpowiedzialne są za ok. 70% przypadków cukrzycy tego typu.

Cukrzycę mitochondrialną, związaną z mutacjami genomu mitochondrialnego u osób w młodym wieku, które wywołują upośledzenie wydzielania insuliny, dziedziczone w sposób matczyzny.

Inne cukrzycy monogenowe, w tym zespół Wolframa związany z mutacją w genie WFS1, który koduje białko transbłonowe oraz zespół Alströma związany z mutacją w genie ALMS1, który może odgrywać rolę w transporcie wewnątrzkomórkowym.

## Epidemiologia

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi (dla dzieci w wieku 0-18 lat) zgromadzonymi przez PolPeDiab oraz w ramach ogólnopolskiego programu badań genetycznych częstość występowania wszystkich typów cukrzycy monogenowej (MODY, przetrwałej formy cukrzycy noworodkowej oraz zespołów Wolframa i Alströma) wahała się pomiędzy 4,2 a 4,6/100 000 dzieci. Najczęstszą formą cukrzycy monogenowej była cukrzyca typu MODY uwarunkowana mutacjami genu glukokinazy (GCK-MODY) – stwierdzono ją u 83% pacjentów z dodatnim wynikiem badań genetycznych.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego przekazaną wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia liczba pacjentów wymagających diagnostyki genetycznej oraz zmiany leczenia w Polsce obejmuje około 5 000 osób. Szacuje się, że w okresie pierwszych dwóch lat można oczekiwać, że diagnostyka będzie wykonywana u ok. 500 pacjentów rocznie, natomiast w kolejnych latach ich liczba nie powinna przekraczać 100-150 osób/rok. Nie można jednak wykluczyć, że cała wskazano populacja może być poddana diagnostyce.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Świadczenie gwarantowane - kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych nie obejmuje diagnostyki genetycznej cukrzycy monogenowej. W związku z powyższym brak jest alternatywnego świadczenia do wskazania cukrzyca monogenowa.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w leczeniu cukrzycy refundacją objęte są: akarboza, metformina, sulfonilomocznik, insuliny i analogi insuliny ludzkich oraz długo-działające analogii insuliny ludzkich i glukagon.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Świadczenie „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, obejmować będzie przeprowadzenie celowanego badania genetycznego w ramach porady ambulatoryjnej diagnostycznej oraz przeprowadzenie kolejnych dwóch porad ambulatoryjnych po uzyskaniu wyniku badania genetycznego mających na celu zmianę leczenia z insulinoterapii na leczenie ukierunkowane defektem genetycznym – zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub diety. W wyjątkowych przypadkach (tj. u dzieci młodszych, poniżej 5. roku życia) świadczenie to powinno zostać przeprowadzone w trakcie hospitalizacji na oddziale diabetologicznym.

Diagnostyka cukrzycy monogenowej oparta będzie o wykonanie badań genetycznych – sekwencjonowania DNA i amplifikacji sond zależnej od ligacji (z ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA). W ramach wnioskowanego świadczenia zdrowotnego przeprowadzane będą badania diagnostyczne pozwalające ocenić obecność defektów genów KCNJ11, ABCC8, INS HNF1A, HNF4A, GCK i FOXP3.

## **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocena kliniczna została oparta na 21 publikacjach dotyczących mutacji rozpatrywanych genów cukrzycy monogenowej, w tym 3 publikacjach, w których opisano więcej niż jedną mutację:

- ABCC8: badania Jahnvi 2013, Klupa 2009, Rafiq 2008, Zhang 2015;
- GCK: badania Bazalová 2010, Codner 2009, Pruhova 2010, Schober 2009, Stride 2014;
- HNF1A: badania Bazalová 2010, Schober 2009, Shepherd 2003, Shepherd 2009;
- HNF4A: badanie Schober 2009;
- KCNJ11: badania Carmody 2014, Fendler 2013, Klupa 2010, Malecki 2007, Pearson 2006, Shahawy 2011, Stanik 2007, Støy 2008, Thurber 2015, Tonini 2006, Zhang 2015.

Dla chorych z zespołem IPEX i mutacją genu FOXP3 nie odnaleziono dowodów naukowych, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy.

### **Mutacje genu ABCC8**

Do oceny włączono 4 badania oceniające 41 chorych z mutacją genu ABCC8, w tym 1 badanie kohortowe włączające 27 (66%) pacjentów Rafiq 2008 (ocena 6/8 pkt w skali NICE), oraz 3 badania opisujące od 4 (10%) do 5 (12%) chorych: Jahnvi 2013 (ocena 5/8 pkt w skali NICE), Klupa 2009 (ocena 3/8 pkt w skali NICE) i Zhang 2015 (ocena 4/80 pkt w skali NICE).

Modyfikacja leczenia cukrzycy. W badaniu Jahnvi 2013 i Zhang 2015 u 100% pacjentów u których dokonano zmiany terapii z insuliny na sulfonilomocznik zanotowano jej powodzenie, zaś w badaniach Klupa 2009 i Rafiq 2008 powodzenie zanotowano u 50% i 85% pacjentów. Jedynie w badaniu Rafiq 2008 określono, że u 5/23 pacjentów z dostępnymi danymi kontrola glikemii uległa poprawie w okresie obserwacji >6 miesięcy. W pozostałych badaniach nie sprecyzowano trwałości efektu zmiany terapii.

Zawartość HbA1c. W badaniu Rafiq 2008 odnotowano istotną różnicę w medianie zawartości HbA1c po okresie obserwacji o medianie 15 tygodni w porównaniu do momentu przed rozpoczęciem stosowania sulfonilomocznika, odpowiednio 5,5% (IQR: 5,3-6,2%) vs 7,2% (IQR: 6,6-8,2%),  $p = 0,011$ . Różnica pozostała istotna po ponad 6 miesiącach obserwacji, MD = -1,86 (95% CI: -3,5; -0,2) p.p. W pozostałych badaniach nie przedstawiono analizy istotności statystycznej odnotowanych zmian. W próbie Jahnvi 2013 zawartość HbA1c w wyniku stosowania sulfonilomocznika wynosiła średnio 6,3% w porównaniu do średniej 7,4% przed zmianą terapii (ocenie poddano 2 chorych), podczas gdy w badaniu Zhang 2015 podano, że po zmianie leczenia wartości tego parametru wynosiły od 4,6% do 9,2% (u 5 chorych).

Stężenie glukozy. W badaniu Jahnvi 2013 stężenie glukozy w osoczu na czczo wynosiło średnio 13,5 mmol/l przed zmianą terapii i 5,4 mmol/l po zmianie terapii. W próbie Zhang 2015 podano, że po zmianie leczenia zakres stężenia glukozy we krwi u 5 chorych wynosił od 4,0 do 10,6 mmol/l.

Ciężka hipoglikemia. W badaniu Rafiq 2008 przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ciężkiej hipoglikemii. Podano, że w okresie co najmniej 2 miesięcy obserwacji ciężką hipoglikemię stwierdzono u 1/23 (4,3%) chorych, u których uzyskano powodzenie zmiany terapii.

### **Mutacje genu GCK**

Do analizy klinicznej włączono 4 badania bez grupy kontrolnej Bazalová 2010 (ocena 5/8 pkt w skali NICE) i Codner 2009 (ocena 7/8 w skali NICE) dotyczące odpowiednio 4 i 7 pacjentów oraz Pruhova 2010 (ocena 4/8 w skali NICE) i Schober 2009 (ocena 5/8 w skali NICE) dotyczące 103 i 169 chorych. Dodatkowo włączono 1 badanie kohortowe z grupą kontrolną: Stride 2014 (ocena wg skali NOS, dobór próby 4, czynniki zakłócające 1, ocena efektów zdrowotnych 3), w którym jedna grupa pacjentów przerywała leczenie przeciwcukrzycowe w momencie potwierdzenia mutacji genu GCK, 16 pacjentów, a druga (kontrolna) – nie otrzymywała żadnego leczenia przed i po genotypowaniu 18 pacjentów.

Modyfikacja leczenia cukrzycy. W badaniu Bazalová 2010 u 66% pacjentów u których dokonano zmiany terapii z insuliny na dietę/ odpowiedni styl życia zanotowano jej powodzenie. W pozostałych badaniach powodzenie zanotowano u 100% pacjentów. W badaniu Codner 2009 wskazano, że u wszystkich chorych zachowano kontrolę glikemii za pomocą diety i stylu życia. W pozostałych badaniach nie sprecyzowano trwałości efektu zmiany terapii.

Zawartość HbA1c. W 2 badaniach (*Codner 2009* i *Schober 2009*) przedstawiono dane dotyczące zawartości HbA1c W obu próbach w wyniku zastąpienia dotychczasowego leczenia wyłącznie dietą lub odpowiednim stylem życia średnia zawartość HbA1c wynosiła odpowiednio 6,5% i 6,2% (SD: 0,1%), Dodatkowo w badaniu *Schober 2009* w momencie przeprowadzenia analizy 99% chorych z potwierdzoną mutacją genu *GCK* wykazywało zawartość HbA1c < 7,5%.

W badaniu z grupą kontrolną, *Stride 2014*, odnotowano brak wpływu przerwania leczenia na kontrolę glikemii u chorych z mutacją genu *GCK* – mediany zawartości HbA1c przed i po zakończeniu terapii wynosiły odpowiednio 6,5% i 6,3%,  $p = 0,5$ . W kohorcie chorych nieleczonych (kontrola), przed i po potwierdzeniu mutacji mediana zawartości HbA1c wynosiła 6,4%,  $p = 0,2$ .

Stężenie glukozy. W badaniu Codner 2009 po przerwaniu leczenia stężenie glukozy we krwi na czczo wynosiło średnio 6,3 (SD: 0,72) mmol/l. W pozostałych badaniach nie przedstawiono oceny stężenia glukozy.

Ciężka hipoglikemia. W badaniu Schober 2009 nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii u 169 chorych z potwierdzoną mutacją genu *GCK*. W pozostałych badaniach nie przedstawiono danych na ten temat.

#### **Mutacja genu HNF1A**

Włączono 4 badania oceniające łącznie 145 chorych z mutacją genu HNF1A. 1 badanie kohortowe Shepherd 2009 (ocena 4/8 wg skali NICE), włączające 43 pacjentów z potwierdzoną mutacją genu HNF1A, 1 badanie na podstawie rejestru danych klinicznych opisujące 84 chorych Schober 2009 (ocena 5/8 wg skali NICE), a także 2 badania przeprowadzone w obrębie 10 i 8 chorych, odpowiednio Bazalová 2010 (ocena 5/8 wg skali NICE) i Shepherd 2003 (ocena 4/8 wg skali NICE).

Modyfikacja leczenia cukrzycy. W badaniach odnotowano u kolejno 56% (Bazalová 2010), 100% (Shepherd 2003) i 71% (Shepherd 2009) pacjentów powodzenie zmiany terapii z insuliny na sulfonilomocznik. W badaniu Shepherd 2003 wskazano, że chorzy nie wymagali insulinoterapii przez okres 7 do 18 miesięcy po zmianie terapii, zaś w badaniu Shepherd 2009 wskazano, że okres ten wynosił 17-90 miesięcy.

W badaniu Schober 2009 nie wyróżniono bezpośrednio danych dotyczących modyfikacji terapii u chorych z mutacją genu HNF1A, wiadomo, jedynie że 9,6% chorych poddanych diagnostyce genetycznej, którzy w momencie przeprowadzenia badania otrzymywali doustne leki przeciwcukrzycowe lub stosowali dietę, było wcześniej leczonych insuliną.

Zawartość HbA1c. W badaniu Shepherd 2009, po okresie obserwacji o medianie 25 miesięcy po zmianie leczenia, mediana zawartości HbA1c wynosiła 6,9% (IQR: 6,3-8,0%), przed podjęciem próby zmiany mediana terapii wynosiła 7,1%. Średnie zawartości HbA1c nie różniły się znamienne statystycznie,  $p = 0,97$ .

W badaniu, Shepherd 2003, podano, że po medianie obserwacji wynoszącej 6 miesięcy, mediana zmiany zawartości HbA1c w okresie stosowania sulfonilomocznika w porównaniu do terapii insuliną (przed potwierdzeniem mutacji) wyniosła -0,8 (zakres: -2,5 do 3,2) p.p., co nie było wynikiem istotnym statystycznie,  $p = 0,26$ .

W badaniu Schober 2009, średnia zawartość HbA1c po zmianie leczenia wynosiła 6,9% (SD: 0,2%) (nie podano danych na temat wartości parametru przed zmianą terapii).

Dodatkowo w badaniach Shepherd 2009 i Schober 2009 odpowiednio 63% i 76% chorych uzyskało zawartość HbA1c < 7,5%.

Stężenie glukozy. W żadnym z badań oceniających chorych z mutacją genu HNF1A nie przedstawiono oceny stężenia glukozy.

Hipoglikemia. W badaniu Shepherd 2009 nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii, podczas gdy łagodna hipoglikemia wystąpiła u 33% chorych, u których uzyskano powodzenie zmiany terapii. W badaniu Shepherd 2003 nie obserwowano przypadków ciężkiej hipoglikemii u 8 chorych poddanych analizie. W badaniu, Schober 2009 częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 2,9 przypadku/100 pacjentolat.

#### **Mutacja genu HNF4A**

Włączono 1 badanie Schober 2009 (ocena 5/8 pkt wg skali NICE), w którym obecność mutacji w obrębie genu HNF4A stwierdzono wyłącznie u 10 chorych spośród 272 poddanych diagnostyce genetycznej w kierunku mutacji genów cukrzycy monogenowej.

Modyfikacja leczenia cukrzycy. W badaniu Schober 2009 nie wyróżniono bezpośrednio danych dotyczących modyfikacji terapii u chorych z mutacją genu HNF1A, wiadomo, jedynie że 9,6% chorych poddanych diagnostyce genetycznej, którzy w momencie przeprowadzenia badania otrzymywali doustne leki przeciwcukrzycowe lub stosowali dietę, było wcześniej leczonych insuliną.

Zawartość HbA1c. Po zmianie leczenia z insuliny na sulfonilomocznik u 10 chorych z mutacją genu HNF4A zawartość HbA1c wynosiła średnio 6,9% (SD: 0,2%). U 70% pacjentów odnotowano zawartość HbA1c < 7,5%.

W analizowanej populacji chorych nie przedstawiono oceny innych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej.

#### **Mutacja genu KCNJ11**

Mutację genu KCNJ11 oceniano w 11 badaniach dotyczących łącznie 175 chorych. Zidentyfikowano 2 badania kohortowe Pearson 2006 (ocena 7/8 wg skali NICE) i Thurber 2015 (ocena 4/8 wg skali NICE) włączające 49 i 58 chorych. W pozostałych badaniach oceniano populacje chorych, liczące od 4 do 14 pacjentów: Carmody 2014, Fendler 2013, Klupa 2010, Malecki 2007, Shahawy 2011, Stanik 2007, Støy 2008, Tonini 2006, Zhang 2015 (ocena wg skali NICE odpowiednio: 3/8, 4/8, 5/8, 5/8, 3/8, 4/8, 7/8, 5/8, 4/8 punktów).

Modyfikacja leczenia cukrzycy. W badaniach odnotowano u kolejno 86% (Fendler 2013), 75% (Malecki 2007), 90% (Pearson 2006), 80% (Shahawy 2011), 85% (Støy 2008), 95% (Thurber 2015) pacjentów powodzenie zmiany terapii z insuliny na sulfanylomocznik. W pozostałych badaniach powodzenie zmiany terapii odnotowano u 100% pacjentów. W badaniu Klupa 2010 wskazano, że u wszystkich chorych w wyniku zmiany leczenia uzyskano poprawę kontroli glikemii, a efekt ten utrzymywał się w okresie  $\geq 2$  lat. W badaniu Malecki 2007 zamieszczono informację, że u 67% chorych nie wymagane było podawanie insuliny przez 6 miesięcy, zaś u 33% przez okres 2 miesięcy. Natomiast w badaniu Pearson 2006 po zakończeniu leczenia u 27% pacjentów nie odnotowano potrzeby podawania insuliny przez okres >12 miesięcy, i u 9% pacjentów przez okres >15 miesięcy. W pozostałych badaniach nie sprecyzowano trwałości efektu zmiany terapii.

Zmiana HbA1c. W badaniach Pearson 2006 i Thurber 2015, odnotowano istotną statystycznie redukcję zawartości HbA1c w wyniku zmiany leczenia, odpowiednio średnia 6,4% vs 8,1%, MD = -1,7 (95% CI: -2,1; -1,3) p.p., p < 0,001 (Pearson 2006) i 6,2% vs 8,5%, MD = -2,2 (SD: 1,7) p.p., p < 0,001 (Thurber 2015). W próbie Thurber 2015 u 81,6% chorych odnotowano zawartość HbA1c < 7,0%.

W badaniu Støy 2008 wykazano istotną różnicę median zawartości HbA1c po i przed zmianą terapii, odpowiednio 6,3% (zakres: 5,4-7,4%) vs 8,5% (zakres: 7,2-12%), p < 0,01. W badaniach Klupa 2010 i Tonini 2006 średnie różnice zmian wartości tego parametru po vs przed modyfikacją leczenia

wyniosły odpowiednio MD = -1,68 (zakres: -0,3 do -3,7) p.p. i MD = -2,0 (zakres: -0,6 do -4,6) p.p. W pozostałych próbach wskazano jedynie mediany zawartości Hb1Ac, które były niższe w okresie stosowania sulfonilomocznika niż podczas terapii stosowanej przed potwierdzeniem mutacji genetycznej.

Stężenie glukozy. W badaniu Tonini 2006 u wszystkich (100%) chorych odnotowano stężenie glukozy we krwi na czczo < 11,1 mmol/l. W badaniu Zhang 2015 podano, że po zmianie leczenia z insuliny na sulfonilomocznik stężenie glukozy we krwi u 5 pacjentów wynosiło od 4,1 do 8,0 mmol/l. W pozostałych badaniach nie przedstawiono oceny stężenia glukozy przed lub po zmianie terapii.

Hipoglikemia. W badaniu Pearson 2006, podano, że częstość występowania hipoglikemii ogółem (określona jako odsetek pomiarów stężenia glukozy < 3,3 mmol/l w stosunku do wszystkich wykonanych pomiarów) nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie w trakcie pierwszych 4-8 tygodni stosowania sulfonilomocznika w porównaniu do okresu insulinoterapii przed potwierdzeniem mutacji genetycznej,  $p = 0,80$ . W okresie co najmniej 1 miesiąca obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii. W badaniach Klupa 2010 i Malecki 2007, u żadnego chorego nie wystąpiła ciężka lub poważna hipoglikemia (w okresie obserwacji 374 pacjentolat w Klupa 2010). W badaniu Thurber 2015 podano, że u 25% pacjentów stwierdzono łagodną hipoglikemię.

#### Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w 10 włączonych badaniach dla mutacji w genach ABCC8 (Rafiq 2008, Zhang 2015) i KCNJ11 (Carmody 2014, Klupa 2010, Malecki 2007, Pearson 2006, Stanik 2007, Thurber 2015, Tonini 2006, Zhang 2015).

W 3 badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych (AEs) określonych jako istotne (Carmody 2014, Thurber 2015) lub związanych z leczeniem (Zhang 2015).

W badaniu Rafiq 2008 w trakcie leczenia AEs wystąpiły u 1,1% chorych (w tym łagodna przejściowa biegunka, poranne mdłości, dolegliwości brzuszne).

W pozostałych badaniach do raportowanych AEs należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci przejściowych biegunek, nudności lub wymiotów, które były obserwowane u 10,2-55,4% chorych.

Dodatkowo w 3 badaniach zanotowano (Klupa 2010, Malecki 2007, Støy 2008) spadek wskaźnika BMI u chorych w okresie terapii sulfonilomocznikiem w porównaniu do okresu przed zmianą leczenia. W badaniach nie zamieszczono informacji, czy zmiany te były istotne statystycznie.

#### Ograniczenia analizy klinicznej:

Wskazać należy, że na niepewność oszacowań w analizie klinicznej mają wpływ ograniczenia wymienione poniżej:

- Do oceny klinicznej włączono badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej oraz serie przypadków (Zhang 2015, Shahawy 2011), które charakteryzują się średnią jakością. Siła dowodowa włączonych badań ograniczona była małą liczebnością ocenianej populacji, liczącą w większości badań do kilkunastu chorych.
- W poszczególnych włączonych do analizy klinicznej badaniach występowały braki danych. W części badań nie wskazywano długości okresu obserwacji, trwałości efektu zmiany terapii, mediany czasu od wystąpienia cukrzycy do potwierdzenia mutacji genetycznej, mediany zawartości HbA1c. W większości badań nie podano informacji na temat oceny istotności statystycznej.
- Większość badań uwzględniała jednakowe punkty końcowe (modyfikacja leczenia cukrzycy, zmiana HbA1c, stężenie glukozy, hipoglikemia). W badaniach dla mutacji w genie HNF4A (Schober 2009) oceniono jedynie modyfikację leczenia cukrzycy oraz zmianę HbA1c.

Natomiast w badaniach dla mutacji w genie HNF1A (Shepherd 2009, Schober 2009, Shepherd 2003) nie oceniano stężenia glukozy.

- W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono dowodów naukowych dla oceny klinicznej interwencji będącej przedmiotem zlecenia w obrębie mutacji w genie FOXP3 oraz INS, a zatem niemożliwe jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa świadczenia w populacji osób z tą mutacją. Wskazuje się, że sprawdzenie mutacji FOXP3 jest wykorzystywane w celu oceny zaburzeń układu odpornościowego prowadzących do konieczności przeszczepienia szpiku. Wobec powyższego podkreślić należy, że istniejące dowody naukowe nie uzasadniają finansowania diagnostyki w zakresie oceny mutacji FOXP3 oraz INS.
- Część badań nie zawierała informacji na temat trwałości efektów po zmianie terapii z insulinoterapii na sulfonilomocznik lub dietę (z wyjątkiem: Rafiq 2008, Codner 2009, Sheperd 2003, Sheperd 2009, Klupa 2010, Malecki 2007, Pearson 2006). W związku z powyższym wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej technologii jest znacznie ograniczone.
- W 10 z 21 badań oceniano bezpieczeństwo diagnostyki i w konsekwencji modyfikacji leczenia w cukrzycy monogenowej (ocena bezpieczeństwa terapii pochodnymi sulfonilomocznika). Analiza bezpieczeństwa odnosiła się do populacji z mutacją w genach ABCC8 i KCNJ11. Dla pozostałych populacji niemożliwe jest wnioskowanie na temat bezpieczeństwa ocenianej interwencji (choć wydaje się mało prawdopodobne, aby bezpieczeństwo terapii sulfonilomocznikiem będzie zależało od rodzaju mutacji).
- Większość badań była próbami typu pretest/posttest, w których prezentowano dane z okresu przed i po zmianie terapii, wyjątek stanowią badania Pruhova 2010 i Schober 2009, w których informację o zmianie leczenia dotyczyły odpowiednio 7,5% i 9,6% chorych. W badaniach nie podano informacji jakie postępowanie terapeutyczne podjęto w przypadku pozostałej części populacji. Ponadto w przypadku badania Schober 2009 dane dotyczyły wszystkich chorych, u których wykonano diagnostykę molekularną genów cukrzycy monogenowej, w tym pacjentów z mutacją genów GCK, HNF1A lub HNF4A oraz pacjentów z klinicznym podejrzeniem cukrzycy MODY (96,7%), u których nie stwierdzono mutacji w obrębie wymienionych genów (3,3%).
- W badaniach prezentowano ograniczoną charakterystykę wyjściową pacjentów, podobnie jak ocenę zawartości HbA1c, w ramach której przedstawiano jedynie statystyki opisowe, przy tym tylko w 6 próbach przeprowadzono analizę statystyczną wyników przed i po zmianie leczenia przeciw cukrzycowego. W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności klinicznej dane dotyczyły wyłącznie okresu obserwacji po potwierdzeniu mutacji genetycznej.
- W 13 badaniach nie przedstawiono bezpośrednio definicji skuteczności zmiany postępowania terapeutycznego po potwierdzeniu mutacji genetycznej, dlatego konieczne było przyjęcie definicji w oparciu o opis wyników i/lub kryteria skuteczności opisane w pozostałych badaniach, które powodzenie zmiany terapii definiowały najczęściej jako możliwość zakończenia stosowania insuliny i/lub uzyskanie kontroli glikemii w wyniku stosowania sulfonilomocznika (lub całkowitego zakończenia leczenia w przypadku mutacji genu GCK)
- Protokół zmiany leczenia różnił się w poszczególnych badaniach pod względem rodzaju i dawki sulfonilomocznika, jak i postępowania dotyczącego insuliny, której podawanie w części badań było przerywane w momencie podania pierwszej dawki sulfonilomocznika, a w części stopniowo wycofywane ze schematu leczenia, co wynikało z odmiennych praktyk klinicznych ośrodków.



- Na ogół postępowanie oceniane w badaniach dotyczyło genetycznego potwierdzenia cukrzycy monogenowej, a następnie zmiany leczenia, z wyjątkiem badań Carmody 2014 i Zhang 2015, w których zmianę leczenia podjęto przed uzyskaniem wyników badania genetycznego. Z kolei w badaniach Codner 2009, Jahnvi 2013, Pruhova 2010 i Schober 2009 dobór pacjentów odbywał się na podstawie określonych cech klinicznych, obecność mutacji w obrębie genów cukrzycy monogenowej potwierdzono u 36-97% chorych poddanych diagnostyce. W analizie klinicznej ocenę poszczególnych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej wykonano w obrębie chorych z potwierdzoną mutacją genetyczną, u których podjęto skuteczną próbę zmiany leczenia.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).*

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

Ocenę opłacalności diagnostyki i modyfikacji leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową przeprowadzono względem insulinoterapii. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, w dożywotnim horyzoncie czasowym (tj. do osiągnięcia max. 100 r. ż. przy początkowym wieku 8-17 lat).

Wyniki analizy wykazały, że koszt strategii polegającej na przeprowadzeniu badania genetycznego i modyfikacji leczenia u chorych z cukrzycą monogenową jest niższy o ok. 3,0 tys. zł (z perspektywy płatnika publicznego) oraz o ok. 4,4 tys. zł (z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta) w porównaniu ze strategią nie obejmującą diagnostyki genetycznej. Według oszacowań zastosowanie ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (różnię efektów oszacowano na 0,30 QALY). Oznacza to, że realizacja świadczenia „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” może być strategią dominującą w rozważanej populacji.

Oszacowany koszt świadczenia diagnostyki monogenowej wynosi 2 510 zł.

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla modyfikacji poszczególnych parametrów modelu wykazała stabilność wnioskowania – oceniana technologia pozostała efektywna kosztowo.

Na niepewność otrzymanych wyników mogą mieć wpływ wymienione poniżej czynniki:

- Badania kliniczne stanowiące źródło danych klinicznych dostarczały wyłącznie wyników skuteczności krótkookresowej (odsetek skutecznych modyfikacji terapii). W badaniach nie oceniano wpływu ocenianej strategii na istotne klinicznie punkty końcowe. Liczebność populacji w większości badań, była niewielka, co zwiększa niepewność wyników analizy.
- Rzeczywisty odsetek wyników dodatnich badania genetycznego nie jest znany. Przyjęty w analizie odsetek równy 32,15% pochodzi z polskiego rejestru cukrzycy monogenowej TEAM, co jest równoznaczne z założeniem, że kryteria włączenia do badań genetycznych określone w Karcie Problemu Zdrowotnego dla świadczenia „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” będą charakteryzować się zbliżoną czułością jak kryteria stosowane w ramach projektu TEAM. Niezależnie od niepewności związanej w oszacowaniu ww. parametru, w ramach progowej analizy wrażliwości dla odsetka wyników dodatnich wykazano, że strategia obejmująca diagnostykę genetyczną i modyfikację leczenia prowadzi do oszczędności nawet przy bardzo niskim (15%) progu trafności podejrzenia klinicznego.
- Mając na uwadze, że przebieg cukrzycy w czasie jest złożonym zjawiskiem, zależnym od wielu czynników, w modelu przyjęto pewne upraszczające założenia dotyczące przebiegu cukrzycy, w tym: stałe w czasie roczne koszty cukrzycy bez powikłań, stałe ryzyko wystąpienia pierwszego powikłania, niezależną od czasu trwania cukrzycy wartość standaryzowanego wskaźnika umieralności dla cukrzycy.
- Biorąc pod uwagę różne tempo progresji poszczególnych typów cukrzycy monogenowej, przyjęto uproszczenie w odniesieniu do zróżnicowania użyteczności ze względu na wiek chorego oraz stosowanie insuliny. Ponadto, oszacowania użyteczności dla młodszych grup wiekowych są obciążone znaczną niepewnością ze względu na niską liczebność chorych w wieku poniżej 45 r. ż. (oraz nieobecność pacjentów pediatrycznych) w badaniu źródłowym (Golicki 2015)
- Wyniki analizy przeprowadzonej w dożywotnim horyzoncie czasowym charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością ekstrapolacji danych dotyczących progresji cukrzycy (ryzyka powikłań) oraz zużycia leków przeciwcukrzycowych.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345)**

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

Oceny wpływu na budżet płatnika włączenia świadczenia „Diagnostyki i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” do świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na proponowanych warunkach dokonano w 5-letnim horyzoncie czasowym (2016-2020). Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego.

Oszacowania w wariantach podstawowym, uwzględniające populację, która będzie objęta diagnostyką genetyczną cukrzycy monogenowej, której liczebność ustalono na: 500, 500, 150, 150, 150 w kolejnych pięciu latach analizy wskazują, że wydatki inkrementalne płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 1,10 mln zł, 0,95 mln zł, 0,03 mln zł w pierwszych trzech latach finansowania świadczenia (2016-2018). Począwszy od czwartego roku, roczne wydatki płatnika publicznego zmniejszą się kolejno o 15,8 tys. zł i 61,3 tys. zł w stosunku do scenariusza istniejącego.

W scenariuszu minimalnym wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 0,98 mln zł, 0,84 mln zł, 0,03 mln zł w pierwszych trzech latach finansowania świadczenia (2016-2018). Począwszy od czwartego roku, roczne wydatki płatnika publicznego zmniejszą się kolejno o 13,8 tys. zł i 54,1 tys. zł w stosunku do scenariusza istniejącego.

W scenariuszu maksymalnym wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio 1,23 mln zł, 1,06 mln zł, 0,03 mln zł w pierwszych trzech latach finansowania świadczenia (2016-2018). Począwszy od czwartego roku, roczne wydatki płatnika publicznego zmniejszą się kolejno o 17,7 tys. zł i 68,6 tys. zł w stosunku do scenariusza istniejącego.

Przebadanie całej populacji 5000 osób to łączny wydatek wysokości 125 500 000 zł.

Na niepewność otrzymanych wyników mogą mieć wpływ następujące czynniki:

- Przewidywana liczebność populacji u której może być wykonywane wnioskowane świadczenie została oparta na opinii ekspertów klinicznych. W zależności od tempa kwalifikowania populacji docelowej do diagnostyki, wydatki inkrementalne mogą ulec zmianie.
- Dokonano uproszczeń modelu ekonomicznego, które częściowo przekładają się na uproszczenia analizy wpływu na budżet (zaczepnięto dane z modelu ekonomicznego, który też ma kilka ograniczeń wpływających na niepewność oszacowań), w szczególności u pacjentów stosujących insulinę nie uwzględniano innych leków przeciwcukrzycowych (tj. możliwości leczenia skojarzonego), zakładano stałą w czasie dawkę leków oraz jednakowe koszty świadczeń nefarmakologicznych u pacjentów stosujących insulinę i pochodne sulfonilomocznika, masę ciała chorych przyjęto na poziomie populacji ogólnej, a ryzyko progresji odległych powikłań modelowano w oparciu o wyniki badania dla populacji z cukrzycą typu 2.
- W analizie kosztów nie uwzględniono innych – poza kosztem ocenianego świadczenia – kosztów leczenia pacjentów z podejrzeniem mutacji w genie *FOXP3* (zespół IPEX), zakładając, że nie będą one różniące między porównywanymi scenariuszami.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku prac odnaleziono 1 wytyczne krajowe (PTD 2015) oraz 8 wytycznych zagranicznych (ISPAD 2014, IDF-ISPAD 2011, Ellard 2008, NICE 2015, Pinelli 2013, Cefalu 2015, Handelsman 2015, NZSSD 2012).

We wszystkich odnalezionych dokumentach przedstawiano cechy fenotypowe pacjentów, które mogą wskazywać na konieczność przeprowadzenia diagnostyki różnicowej w kierunku cukrzycy monogenowej. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi diagnostyka ta powinna być prowadzona głównie u noworodków, u których pomiędzy 6-12 m. ż. wystąpiły objawy hiperglikemii oraz brak jest charakterystycznych objawów dla cukrzycy typu 1 lub 2. Wskazaniem jest także występowanie dodatkowych objawów np. zaburzeń rozwoju oraz rodzinne występowanie cukrzycy. We wszystkich zalecenia podkreśla się konieczność poszukiwania mutacji w genach KCNJ11, ABCC8, GCK, HNF1A, HNF4A, INS, HNF1B.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej.

Według informacji odnalezionych na stronach UK Genetic Testing Network geny, których defekty odpowiedzialne są za rozwój cukrzycy monogenowej zostały uwzględniony na liście badań molekularnych finansowanych ze środków publicznych National Health Services w Wielkiej Brytanii.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.01.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: OZG.50.2015/JG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 140/2015 z dnia 2 listopada 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” jako świadczenia gwarantowanego

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2015 z dnia 2 listopada 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Diagnostyka i modyfikacja leczenia pacjentów z cukrzycą monogenową” jako świadczenia gwarantowanego

