



Rekomendacja nr 11/2016

z dnia 18 lutego 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Stosowanie preparatu limfocytów Treg u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Stosowanie preparatu limfocytów Treg u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu limfocytów Treg u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Wnioskowana technologia nie jest wymieniana wśród rekomendowanych metod leczenia cukrzycy typu 1 w międzynarodowych i krajowych wytycznych klinicznych, zaś eksperci kliniczni, którzy przekazali Agencji swoją opinię, nie są zgodni co do zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.

Wyniki przedstawione w ramach analizy klinicznej wskazują na większą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z grupą kontrolną, która nie otrzymywała limfocytów Treg w odniesieniu do poziomu C-peptydu na czczo oraz wskazują na zmniejszenie stosowanych dawek insuliny w grupie badanej interwencji. Stosowanie limfocytów Treg nie wiązało się z wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych. Istotne jest wskazanie, że powyższe wnioski pochodzą z jednego badania niskiej jakości, przeprowadzonego na małej populacji chorych, w stosunkowo krótkim horyzoncie czasowym obejmującym na chwilę obecną 12 miesięcy obserwacji. Pomimo obiecujących wyników wstępnych stosowania wnioskowanej technologii, na obecnym etapie badań nie jest możliwe oszacowanie jej rzeczywistej wartości klinicznej.

Na podstawie aktualnie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwa ocena długofalowych skutków terapii w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Stosowanie preparatu limfocytów T regulatorowych (Treg) we wnioskowanym wskazaniu jest technologią nową i dotychczas słabo zbadaną. Należy przy tym zaznaczyć, że piśmiennictwo branżowe analizujące funkcję tych komórek w organizmie człowieka wskazuje, że zarówno



niedobór jak i nadmiar tych komórek niesie za sobą poważne konsekwencje kliniczne, jednak w przypadku ocenianego świadczenia szczególne znaczenie ma ten ostatni. Nadreaktywność komórek Treg powoduje wyciszenie reakcji immunologicznej, co może prowadzić do rozwoju np. zjawisk nowotworowych bądź niedostatecznego procesu usuwania czynników infekcyjnych powodujących proces zapalny.

Z uwagi na fakt, iż dostępne dane kliniczne są bardzo ograniczone nie jest także możliwe wiarygodne oszacowanie stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Istnieje także niepewność co do rzeczywistego kosztu terapii. Należy zaznaczyć, że realna ocena kosztów powinna być przeprowadzona w ramach procesu taryfikacji świadczenia gwarantowanego.

W związku z powyższym oraz niepewnością co do liczby pacjentów ze wskazaniami kwalifikującymi do przeprowadzenia terapii nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wpływu rozpoczęcia jej finansowania na budżet płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Stosowanie preparatu limfocytów Tregs u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych.

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 1 (DM1, ang. diabetes mellitus type 1) spowodowana jest destrukcją komórek β wysp trzustkowych, prowadzącą do bezwzględnego niedoboru insuliny. Choroba ta zwykle spowodowana jest procesem autoimmunoagresji.

Gwałtowne wyczerpanie rezerw wydzielniczych komórek β trzustki u dzieci i młodzieży jest przyczyną nagłego początku choroby (kwasica i śpiączka ketonowa) oraz chwiejnego przebiegu cukrzycy, co przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań (mogą się pojawiać już od 5. roku trwania choroby).

Krótko- i długoterminowe negatywne skutki niekontrolowanej cukrzycy typu 1 mają wpływ na wszystkie aspekty życia pacjentów – fizyczne, emocjonalne, społeczne. Jakość życia rodzin osób chorych z niekontrolowaną cukrzycą typu 1 jest również obniżona.

Istotne znaczenie dla rokowania w cukrzycy typu 1 ma dynamika rozwoju powikłań przewlekłych. Przeżywalność zmniejszają głównie: neuropatia wegetatywna sercowo-naczyniowa (w ciągu 3 lat umiera około 50% chorych) oraz nefropatia ze schyłkową niewydolnością nerek – rocznie umiera około 30% chorych. Rokowanie odnośnie do inwalidztwa jest niekorzystne w retinopatii cukrzycowej i zespole stopy cukrzycowej. Dobra kontrola glikemii może poprawić rokowanie dzięki zapobieganiu powikłaniom przewlekłym lub hamowaniu ich rozwoju.

W przypadku występowania cukrzycy typu 1 wśród dzieci i młodzieży zauważalny jest trend wzrostowy. W latach 90. ubiegłego wieku wskaźnik zapadalności na ten typ cukrzycy wynosił ok. 15 zachorowań na 100 tys. mieszkańców/rok, a obecnie – 20-25 zachorowań/100 tys./rok. Szacowana liczebność populacji różni się w zależności od źródła: zgodnie z danymi z Karty Problemu Zdrowotnego choruje ok. 15 tys. dzieci, natomiast według Niebieskiej Księgi Cukrzycy 2013 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 jest w Polsce prawie 20 tys. Dane przekazane przez NFZ, dotyczące populacji osób w wieku 8-18 lat chorujących na cukrzycę (wiek określony kryteriami kwalifikacji ocenianego świadczenia), wskazują na ok. 13 200 osób. Zgodnie z danymi NFZ, przyjmując założenia określone we wniosku, liczba nowych zachorowań wynosi rocznie około 1 220 dzieci w omawianym przedziale wiekowym.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych, należy uznać, iż technologią alternatywną względem preparatu limfocytów Tregs jest stosowanie insulinoterapii.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.12.2015 r., w Polsce, w leczeniu cukrzycy u dzieci, finansowane ze środków publicznych są preparaty zawierające insulinę:

- insulini injectio neutralis + insulinum isophanum,
- insulini injectio neutralis,
- insulinum aspartum,
- insulinum detemirum,
- insulinum glargine,
- insulinum glulisinum,
- insulinum humanum,
- insulinum isophanum,
- insulinum lisprum zinci protaminati injectio + insulinum lisprum, injectio neutralis,
- insulinum lisprum, injectio neutralis.

Opis wnioskowanego świadczenia

Limfocyty T regulatorowe (Treg) to subpopulacja limfocytów T. Limfocyty Treg hamują proliferację limfocytów efektorowych, jak i wydzielanie przez nie cytokin prozapalnych. Limfocyty Treg działają bezpośrednio na zasadzie kontaktu komórka-komórka, a także najprawdopodobniej przez wytwarzanie transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β , ang. transforming growth factor β). Postuluje się, iż limfocyty T regulatorowe mogą również indukować limfocyty T supresorowe (Tsup), poprzez które oddziałują na wszystkie komórki układu immunologicznego. Dzięki temu limfocyty T regulatorowe są odpowiedzialne za kontrolowanie i hamowanie nadmiernej odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza w stosunku do własnych antygenów.

Źródła różnie określają liczebność Treg: zgodnie z opisem w Karcie Problemu Zdrowotnego (stanowiącej załącznik do zlecenia Ministra Zdrowia) stanowią one około 5-10% limfocytów CD4+, natomiast w publikacji Śledź – Gawrońska 2010 wskazano, iż stanowią 2-4% obwodowych limfocytów CD4+.

Wnioskowane świadczenie jest adresowane do grupy dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 i jego założeniem jest: spowolnienie patologicznej reakcji immunologicznej, zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, a także zachowanie funkcji wydzielniczej trzustki.

Świadczenie polega na pobraniu od pacjenta zakwalifikowanego do terapii około 250 ml krwi obwodowej. Następnie z próbki izoluje się i namnaża w warunkach laboratoryjnych limfocyty Treg. Po uzyskaniu wystarczającej dawki, autologiczne komórki Treg o niezmienionym fenotypie są zwrotnie przetoczone pacjentowi.

Kwalifikacja pacjenta do świadczenia ma się odbywać w oparciu o zdefiniowane kryteria kwalifikacji i wyłączenia, obejmujące:

- a) Kryteria kwalifikacji:
 - 1) wiek 8 - 18 r. ż.;
 - 2) wskaźnik masy ciała (BMI) pomiędzy 25 i 75 percentylem (zgodnie z zakresem referencyjnym wg OLAF);

- 3) poziom C-peptydu $\geq 0,7$ ng/ml na czczo oraz w testach po stymulacji (MMTT lub stymulacja glukagonem) wzrost $> 100\%$;
 - 4) dodatkowo miano autoprzeciwciał (ICA, IAA, GAD) - wysokie miano jednego z przeciwciał (> 4 -krotność normy, nie dotyczy ICA) lub niskie miano dwóch lub trzech przeciwciał (2 - 4-krotność normy);
 - 5) dostęp żylny gwarantujący donację krwi;
 - 6) zdolność pacjenta oraz rodziców lub opiekunów dziecka do leczenia cukrzycy, tj. kontroli poziomu glukozy we krwi co najmniej trzy razy dziennie oraz prawidłowego dawkowania insuliny.
- b) Kryteria wyłączenia:
- 1) inna, niż DM1 forma cukrzycy;
 - 2) niedobór IgA lub inny zdiagnozowany niedobór odporności;
 - 3) przebyta lub aktywna forma zakażenia wirusem HBV, HCV lub HIV, prątkiem gruźlicy, krętkiem kiły (dla zdiagnozowania wystarczą laboratoryjne wykładniki zakażenia bez konieczności stwierdzenia klinicznych objawów);
 - 4) aktywne zakażenie wirusem EBV w wywiadzie (IgM dodatkowo);
 - 5) przebyte lub aktywne układowe zakażenie grzybicze;
 - 6) przebyta lub aktywna choroba nowotworowa;
 - 7) niedokrwistość, limfopenia, neutropenia lub małopłytkowość, definiowana jako liczba krwinek poniżej dolnej granicy normy dla wieku, stwierdzona w ciągu ostatnich 6 tygodni przed kwalifikacją;
 - 8) przebyty epizod zakrzepicy w wywiadzie;
 - 9) jakkolwiek choroba wymagająca obecnie przyjmowania leków innych niż insulina dłużej niż 3 miesiące licząc od dnia kwalifikacji wstecz;
 - 10) przyjmowanie leków przeciwcukrzycowych innych niż insulina w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do programu;
 - 11) retinopatia;
 - 12) nadciśnienie tętnicze;
 - 13) stwierdzona makroalbuminuria;
 - 14) pozytywny test ciąży lub brak stosowania uznanej medycznie formy antykoncepcji w trakcie kwalifikacji i do 4 miesięcy po zakończeniu procedury, jeśli dotyczy (dotyczy dziewcząt powyżej 15 r. ż.);
 - 15) nadmierny lęk pacjenta lub jego rodziców lub opiekunów w odniesieniu do stosowanych procedur;
 - 16) każdy problem medyczny, który w opinii lekarza prowadzącego może wpłynąć negatywnie na zdrowie pacjenta;
 - 17) stwierdzone uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych (dotyczy dzieci powyżej 15 r. ż. lub rodziców lub opiekunów).

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.

Ocenę kliniczną zastosowania preparatu limfocytów Treg u chorych z cukrzycą typu 1 oparto na jednym badaniu eksperymentalnym o akronimie TregVac (publikacje: Marek-Trzonkowska 2014, Marek-Trzonkowska 2012, Protokół badania 2013, Suplement 2012), opisane także w Stanowisku grupy ekspertów Sekcji Pediatrycznej PTD, przekazanym wraz ze zleceniem MZ.

- Czas trwania badania wyniósł 3 lata, okres rekrutacji do badania (ang. accrual period) wyniósł 12 miesięcy, zaś okres follow-up – 24 miesiące.
- Grupa badana obejmowała 12 osób (2 osoby wykluczono z badania z powodu utraty z obserwacji; na ich miejsce zrekrutowano dwie kolejne osoby), grupa kontrolna: 10 osób (nie wykluczono z badania żadnej osoby).
- Wiarygodność metodologiczną badania wg skali JADAD oceniono na 1 punkt z 5 możliwych do uzyskania (punkt przyznano za opis odsetka osób wykluczonych z badania).

Skuteczność

Wyniki po 4 miesiącach od podania interwencji wskazują, że:

- 8 z 10 pacjentów z grupy badanej było w stanie remisji klinicznej (rozumianej jako konieczność przyjmowania insuliny w dawce DDI $<0,5$ UI/kg m.c.), zaś 2 z 10 osób było insulinoniezależnych; w grupie kontrolnej 6 z 10 osób nie było w stanie remisji (ang. remission was completed);
- odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do:
 - dawek insuliny, które były niższe w grupie Treg niż w grupie kontrolnej (mediana wyniosła odpowiednio: 0,22 UI/kg m.c. [min: 0, max: 0,60] vs 0,52 UI/kg m.c. [min: 0,18, max: 0,69],
 - poziomu peptydu-C, który był wyższy u osób z grupy badanej niż u osób z grupy kontrolnej (mediana wyniosła odpowiednio: 0,75 ng/ml [min: 0,38, max: 2,11] vs 0,48 ng/ml [min: 0,15, max: 0,56], $p=0,01$);
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do:
 - poziomu HbA1c,
 - poziomu glukozy na czczo.

Wyniki po 12 miesiącach od podania interwencji wskazują, że:

- 8 z 12 (66%) dzieci z grupy badanej nadal spełniało kryteria remisji klinicznej (DDI $<0,5$ IU/kg m.c.), a dodatkowo 2 z nich były insulinoniezależne; w grupie kontrolnej wszystkie osoby (n=10) były insulinozależne, przy czym 2 z 10 osób spełniało kryteria remisji.

- odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do:
 - dawek insuliny, które były niższe w grupie Treg niż w grupie kontrolnej (mediana (zakres) wyniosła odpowiednio: 0,40 UI/kg m.c. (0 – 0,95) vs 0,62 UI/kg m.c. (0,22 – 0,84)) - po 12 mies. mediana DDI/kg m.c. była wyższa niż na początku badania, co może świadczyć, iż z czasem pacjenci zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej wymagali podawania wyższych dawek insuliny,
 - poziomu peptydu-C, który był wyższy u osób z grupy badanej niż u osób z grupy kontrolnej (mediana (zakres) wyniosła odpowiednio: 0,73 ng/ml (0,17 – 1,86) vs 0,26 ng/ml (0 – 0,45) - po 12 mies. mediana stężenia peptydu C była niższa niż na początku badania zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej;
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do:
 - poziomu HbA1c,
 - poziomu glukozy na czczo.
- poziom HbA1c był zależny od liczby dawek preparatu limfocytów Treg podanych pacjentowi (najniższy w grupie pacjentów po 2 dawkach, pośredni po 1 dawce i najwyższy w grupie kontrolnej) i odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy osobami, którym podano 2 dawki a osobami którym podano 1 dawkę Treg a grupą nieleczoną preparatem (p=0,01).

Dodatkowe informacje o skuteczności na podstawie Stanowiska grupy ekspertów Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD)

„W dwa lata po podaniu preparatu limfocytów Tregs dzieci chore na DM1 nadal produkowały insulinę w odpowiedzi na posiłek w teście MMTT - po podaniu zdefiniowanej mieszanki pokarmowej mierzony jest wyrzut C-peptydu w 30-minutowych odstępach czasu do 240 minuty. Dzieci poddane terapii limfocytami Tregs (...) odpowiadały na terapię znacznie lepiej od nieleczonych (...)”

Bezpieczeństwo

Po 4 miesiącach od podania preparatu:

- nie zanotowano przypadków toksyczności terapii. Nie odnotowano przypadków poważnych zdarzeń niepożądanych, epizodów ostrej hipoglikemii i hiperglikemii.
- u jednego z pacjentów dzień po infuzji preparatu wystąpiło zachorowanie na grypę (otrzymał dawkę 20×10^6 komórek/kg m.c.). Infekcja ustąpiła w ciągu kilku dni.

Po 12 miesiącach od podania preparatu:

- nie odnotowano wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego;
- u jednego z pacjentów dzień po infuzji preparatu wystąpiło zachorowanie na grypę (przypadek opisany w wynikach po 4 mies. od podania Treg);
- u jednej osoby rozwinęły się objawy zapalenia żołądkowo-jelitowego o lekkim nasileniu o nieznanym przyczynie (pacjent otrzymał dawkę 30×10^6 komórek/kg m.c.). Infekcja ustąpiła w ciągu kilku dni;
- u jednego pacjenta zareportowano zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok (pacjent otrzymał dawkę 30×10^6 komórek/kg m.c.);
- odpowiedź immunologiczna na szczepienia przeciwko różyczce i HBV nie była upośledzona w trakcie follow-up u żadnego z dzieci. Raportowano, że był jeden pacjent, który był po raz pierwszy szczepiony przeciwko HBV poza protokołem badania. Pacjent odpowiedział prawidłowo na szczepienie i utrzymał ochronne miano przeciwciał do końca follow-up.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie na podstawie Stanowiska grupy ekspertów Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD)

„Wspomniane wyżej stwierdzone w badaniach efekty uboczne nie zamykają listy ryzyk związanych z terapią. Teoretycznie, na podstawie dostępnej wiedzy z innych podobnych procedur oraz obserwacji na zwierzętach i badaniach *in vitro* u ludzi, możliwe byłyby trzy grupy działań niepożądanych (AE):

1. AE związane z pobraniem krwi i infuzją limfocytów Tregs

Pobranie krwi oraz podanie preparatu limfocytów Tregs może być związane z wystąpieniem efektów ubocznych typowych dla nakłucia naczyń obwodowych oraz transfuzji preparatu krwiopochodnego. Są to głównie nadmierne krwawienie, reakcje wazowagalne, reakcje związane z miejscem wkłucia, reakcje hemolityczne, reakcje alergiczne, gorączka, dreszcze, rumień, purpura, ostre uszkodzenie płuc.

2. AE związane z kontaminacją preparatu limfocytów Tregs

Ze względu na specyfikę produkcji preparatu możliwe są zanieczyszczenia mikrobiologiczne preparatu prowadzące to wirerii lub bakteriemii. Podstawowym zabezpieczeniem przed takimi zanieczyszczeniami są testy mikrobiologiczne prowadzone zarówno przed pobraniem krwi, jak i w trakcie produkcji preparatu limfocytów Tregs. W przypadku podania preparatu zanieczyszczonego została opracowana procedura powiadamiania i leczenia pacjenta.

3. AE związane z immunosupresyjną aktywnością limfocytów Tregs

Limfocyty Tregs mają właściwości immunosupresyjne, a w związku z tym potencjalnie mogą zwiększać wrażliwość pacjenta na infekcje oraz promować wzrost komórek nowotworowych. Objawy te po podaniu limfocytów Tregs nigdy nie były opisywane, ale teoretycznie mogą wystąpić i nie mogą być wykluczone. Stąd, zarówno lekarz leczący, jak i pacjent (lub jego rodzice/prawni opiekunowie) jest informowany o tym i w sposób szczególny zwraca uwagę na ten typ objawów podczas obserwacji po podaniu limfocytów Tregs. W przypadku stwierdzenia takich objawów wdrażane jest rutynowe leczenie właściwe dla zdiagnozowanego zespołu chorobowego”.

Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Liczne ograniczenia metodologiczne badania i uchybienia w jego opisie (obejmujące: brak randomizacji, brak zaślepienia, brak zdefiniowania hipotezy badawczej, brak informacji na temat zastosowanej analizy (ze względu na zbiór analizowanych danych – ITT, PP, inne), brak opisu stosowanych insulin, brak przedstawienia charakterystyki pacjentów pod względem wyjściowych wartości parametrów dla których raportowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (tj. DDI/kg. m.c., stężenie HbA1C oraz C-peptydu), a także mała liczebność grup i brak jej uzasadnienia, krótki czas obserwacji wynoszący 12 mies.), powodują znaczne ograniczenie możliwości wiarygodnego wnioskowania na jego podstawie, gdyż:
 - nie jest pewne, czy populacja włączona do badania jest zbliżona do populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana w praktyce biorąc pod uwagę rozbieżności między kryteriami kwalifikacji do badania i do programu zdrowotnego (te ostatnie szczegółowo opisane w niniejszej rekomendacji w rozdziale dotyczącym uwag do opisu świadczenia),
 - nie wiadomo, jakie rodzaje insuliny i w jakich dawkach były stosowane w ocenianych grupach, przy czym należy mieć na uwadze, że schemat dawkowania ma wpływ na wyniki leczenia cukrzycy,
 - z uwagi na krótki czas obserwacji nie jest pewne, czy badanie opisuje wszystkie możliwe do uzyskania efekty w rzeczywistej populacji zarówno w kontekście skuteczności jak i bezpieczeństwa oraz jak długo utrzymałaby się remisja cukrzycy

oraz insulinoniezależność w rzeczywistej praktyce klinicznej - autorzy badania zwrócili uwagę, że pomimo tego, że większość pacjentów z grupy leczonej po roku obserwacji pozostawała w remisji, obserwowano powolną progresję cukrzycy i zmniejszającą się liczbę limfocytów Treg (powrót do wartości początkowych).

- W badaniu TregVac oceniano skuteczność trzech różnych schematów dawkowania limfocytów Treg, natomiast w opisie zawartym w Karcie Problemu Zdrowotnego nie wskazano zakładanego dawkowania, wobec czego nie jest jasne, który schemat (bądź schematy) będzie ostatecznie stosowany w ramach ocenianego programu zdrowotnego, zaś dawkowanie może mieć istotny wpływ na uzyskiwane wyniki (wskazuje na to obserwacja zależności między liczbą dawek a poziomem HbA1c).
- W publikacji Marek-Trzonkowska 2014 zidentyfikowano niespójności pomiędzy wykresami w odniesieniu do przedstawienia wyników dla tego samego parametru – przykładowo poziom HbA1c po 12 mies. dla grupy kontrolnej odczytany z wykresu 3C różni się od wartości odczytanej z wykresu 4B (7,21 vs 7,92), przy czym nie jest jasne z czego mogą wynikać te różnice.
- W badaniu nie oceniano liczby epizodów hipoglikemii, co przy nowo rozpoznanej cukrzycy i jej chwiejnym charakterze stanowiłoby istotną informację dla oceny klinicznej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Należy podkreślić, iż większość dostępnych wyników dla ocenianej technologii przedstawiona jest jedynie w postaci wykresów, bez wskazania wartości liczbowych poszczególnych parametrów, co utrudnia interpretację wyników. Dodatkowo nie zostały jeszcze opublikowane wyniki dla 2 letniego okresu obserwacji (według protokołu badania TregVac, jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych był odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie niepożądane od dnia podania preparatu do 2 lat po podaniu preparatu).
- W odniesieniu do niektórych punktów końcowych zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami po 4 i 12 mies., przy czym w publikacji nie podano informacji na temat istotności różnic pomiędzy grupami występującymi na początku badania, w związku z czym nie jest znany ewentualny wpływ tego parametru na obserwowane różnice pomiędzy grupami dla wartości końcowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Z uwagi na charakter zlecenia brak jest propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

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 (wrażonej 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 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

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.

Zgodnie z informacjami z Karty Problemu Zdrowotnego (KPZ), koszt jednego podania preparatu limfocytów Treg wynosi 80 tys. PLN, a kwota ta obejmuje m.in. koszty trzykrotnej hospitalizacji pacjenta w celu kwalifikacji i donacji krwi do produkcji preparatu limfocytów Treg oraz ich podania, jak również koszt hodowli limfocytów Treg w laboratorium GMP. W KPZ podano informację, że całkowity koszt leczenia uwzględnia dwukrotną podaż komórek regulatorowych u każdego pacjenta w ciągu roku, dlatego też roczny koszt terapii jednego pacjenta wynosi 160 tys. PLN.

Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań mają wpływ wymienione poniżej czynniki:

- Nie ma możliwości oceny efektów zdrowotnych terapii z uwagi na niską jakość dostępnych dowodów naukowych oraz brak wyników efektywności terapii w dłuższym horyzoncie czasowym (dostępne dane obejmują okres obserwacji 12 mies.). Krótki czas obserwacji i brak określenia w opisie programu zdrowotnego schematu dawkowania (zarówno w zakresie liczby podawanych limfocytów Treg jak i wymaganej liczby podań) skutkuje brakiem możliwości określenia standardowego przebiegu terapii i jej efektów, przez co niemożliwe jest wiarygodne określenie efektów zdrowotnych i kosztów całkowitych przypadających na jednego pacjenta. Taka analiza wymagałaby przyjęcia szeregu arbitralnych założeń, które mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości. Ponadto brak jest publikacji oceniających jakość życia pacjentów stosujących terapię Treg i przyporządkowujących wartości użyteczności stanów zdrowia.
- Dane kosztowe przedstawione w KPZ dotyczą tylko jednego świadczeniodawcy w Polsce, który miałby realizować terapię, wobec czego trudno je zweryfikować.

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

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 z uwagi na charakter ocenianego świadczenia.

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.

Ocenę wpływu na budżet płatnika przedstawiono w rocznym horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego. Liczebność populacji wskazana w Karcie Problemu Zdrowotnego to 100 osób rocznie.

Analiza przeprowadzona dla populacji oszacowanej w Karcie Problemu Zdrowotnego wykazała, że wydatki z budżetu płatnika publicznego wyniosą 16 mln PLN rocznie.

Dane przekazane przez NFZ wskazują, że „obecne koszty refundacji świadczeń dla wszystkich pacjentów w wieku 8-18 lat z cukrzycą wynoszą 31 551 551 zł rocznie”, co pozwala na stwierdzenie że koszt aktualnie finansowanych świadczeń dla chorych nowych (stanowiących mniej niż 10% całej populacji chorującej na cukrzycę we wskazanym przedziale wiekowym), jest niższy od kosztów leczenia preparatem limfocytów Treg.

Ograniczenia

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące populacji docelowej:

- Dane uzyskane przez Agencję wskazują na niedoszacowanie populacji docelowej w Karcie Problemu Zdrowotnego:
 - W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie diabetologii, około 250 osób rocznie mogłoby być leczonych ocenianą metodą – uwzględnienie liczebności populacji na wskazanym przez eksperta poziomie skutkuje wzrostem wydatków płatnika na finansowanie ocenianej technologii do poziomu 40 mln PLN;
 - W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, około 375 osób rocznie spełniałoby kryteria kwalifikacji do leczenia – uwzględnienie liczebności populacji na wskazanym przez eksperta poziomie skutkuje wzrostem wydatków płatnika na finansowanie ocenianej technologii do poziomu 60 mln PLN;
 - NFZ wskazuje, że nie jest prawdopodobne, aby opisane programem zdrowotnym kryteria, typowe dla wstępnej fazy cukrzycy, spełniało tylko 100 dzieci spośród 1 220 (oszacowanie liczby nowych zachorowań w ciągu roku w danym przedziale wiekowym).
- Dodatkowo mają w tym miejscu zastosowanie ograniczenia wskazane w niniejszej rekomendacji w rozdziale dotyczącym analizy ekonomicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy z uwagi na brak propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do opisu świadczenia

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych, Prezes Agencji wskazuje na konieczność doprecyzowania opisu programu zdrowotnego w zakresie przedstawionym poniżej.

- W Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ) kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z programu podane zostały w dwóch miejscach na str. 3-4 jako „Opis świadczenia opieki zdrowotnej”, a także na str. 4-5 jako „Warunki realizacji świadczenia”, przy czym nie pokrywają się one ze sobą. W KPZ w opisie świadczenia opieki zdrowotnej, jako jedno z kryterium wykluczenia podano „nadmierny lęk pacjenta lub jego rodziców lub opiekunów w odniesieniu do stosowanych procedur”, natomiast w opisie warunków realizacji świadczenia, w kryteriach wykluczenia nie zawarto tego warunku. Nie jest zatem jasne które kryteria są ostatecznie obowiązujące dla ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej.
- W kryteriach kwalifikacji do ocenianego programu nie zawarto warunku dotyczącego długości trwania cukrzycy typu 1. Jedynie w nazwie świadczenia zawarto informację, że dotyczy ono „pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1”. Należy zauważyć, iż do badania TregVac dotyczącego przedmiotowej technologii włączano pacjentów spełniających następujące kryterium dotyczące długości trwania choroby: do 2 miesięcy od momentu diagnozy cukrzycy typu 1.
- Kryteria włączenia do badania różnią się od kryteriów kwalifikacji do programu także w zakresie poziomu C-peptydu (w badaniu $>0,4$ ng/ml, w programie $\geq 0,7$ ng/ml). Można przypuszczać, że przyjęty w programie poziom C-peptydu wynika z publikacji Trzonkowska 2014, gdzie wskazano, że na leczenie najlepiej odpowiadały dzieci z krótką historią choroby i poziomem C-peptydu $\geq 0,7$ ng/ml przy włączeniu do badania.
- Opis ocenianego programu nie zawiera informacji na temat schematu dawkowania preparatu limfocytów Treg, przy czym należy zauważyć że w badaniu TregVac były stosowane 3 różne schematy:
 - 10×10^6 komórek/kg m.c. (3 osoby – pojedyncze podanie),
 - 20×10^6 komórek/kg m.c. (3 osoby – pojedyncze podanie),
 - 30×10^6 komórek/kg m.c. (6 osób – dwie infuzje).
- Kryteria wykluczenia z ocenianego programu różnią się od kryteriów wykluczenia zawartych w badaniu TregVac dotyczącym przedmiotowej technologii (przykładowo w badaniu jako kryterium wykluczenia wskazano nosicielstwo allelu HLA-DQB1*0602, natomiast w ocenianym programie wymienione kryterium nie zostało uwzględnione; ponadto w ocenianym programie wskazano znacznie więcej kryteriów wyłączenia niż w badaniu dotyczącym przedmiotowej technologii).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy z uwagi na fakt, iż świadczenie nie odnosi się do budżetu na refundację leków.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne z 2015 r. różnych organizacji/paneli eksperckich dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży:

- polskie - Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2015),
- brytyjskie - National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015),

- amerykańskie - American Diabetes Association (ADA 2015).

Wszystkie z trzech odnalezionych wytycznych, jako metodę leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży wymieniają insulinę podawaną w różnych schematach. Są to m.in.: wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI, ang. multiple daily injections) lub oraz ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII, ang. continuous subcutaneous insulin infusion) (PTD 2015, ADA 2015). Wytyczne NICE 2015 podają, że w leczeniu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży stosuje trzy podstawowe schematy leczenia insuliną.

Wytyczne wskazują na to, że w przypadku diagnozy cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży potrzebne jest kompleksowe wsparcie dotyczące edukacji chorych w zakresie istotności zachowania odpowiedniej diety, aktywności fizycznej oraz samokontroli i udzielenia wsparcia psychologicznego.

Amerykańskie wytyczne wymieniają też leki (metformina podawana w połączeniu z insuliną, leki inkretynowe oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2), będące w fazie badań jeżeli chodzi o ich zastosowanie u chorych z cukrzycą typu 1. Wytyczne NICE 2015 nie zalecają stosowania metforminy w połączeniu z insuliną u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 (za wyjątkiem przypadków uczestnictwa w badaniach klinicznych) oraz akarbozy czy pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamid, gliklazyd, glipizyd, tolazamid, gliburyd).

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają stosowania preparatu limfocytów Treg u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących ocenianego świadczenia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.10.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: OZG.50.110.2015.JG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Stosowanie preparatu limfocytów Tregs u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych, na podstawie art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 21/2016 z dnia 15 lutego 2016 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Stosowanie preparatu limfocytów TREGS u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 (programów zdrowotnych)” jako świadczenia gwarantowanego

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2016 z dnia 15 lutego 2016 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Stosowanie preparatu limfocytów TREGS u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 (programów zdrowotnych)” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr: AOTMiT-OT-430-12/2015. Stosowanie preparatu limfocytów Tregs u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości / Prezesa Agencji
3. Beata Śledź – Gawrońska, Rola limfocytów T regulatorowych CD4+ CD25+ w rozwoju zaburzeń o podłożu immunologicznym, Journal of Laboratory Diagnostics 2010, Volume 46, Number 2, 147-153
4. Przemysław Lewkowicz, Natalia Lewkowicz, Henryk Tchórzewski, Limfocyty T regulatorowe CD4+CD25+: fizjologia i rola tych komórek w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej, Postepy Hig Med Dosw. (online), 2005; 59: 362-370