



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.50.2021.LAn

**Protokół nr 47/2021  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 18 października 2021 roku  
w formie wideokonferencji**

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:04.

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Maciej Karaszewski
4. Dorota Kilańska
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski
7. Jakub Pawlikowski
8. Rafał Suwiński
9. Piotr Szymański
10. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rybelsus (semaglutide) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  8%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie profilaktyki nowotworów gruczołu krokowego.
4. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną coledalciferolum we wskazaniu: przewlekła choroba nerek.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.



6. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Piotr Szymański zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do pkt. 5. proponowanego porządku obrad, w związku z czym podczas głosowania nad uchwałą jego głos liczony będzie jako wstrzymujący. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji zaprezentował dane w zakresie leku Rybelsus (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. cukrzycy typu 2, a propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anetta Undas.

W dyskusji Rady, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, uczestniczyli: Piotr Szymański, Anetta Undas i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji omówił kwestie dot. zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie profilaktyki nowotworów gruczołu krokowego, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Jakub Pawlikowski, Dorota Kilańska, Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski, Maciej Karaszewski, Anetta Undas i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 5 głosach „przeciw” – rozstrzygnął głos Prowadzącego posiedzenie – (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Anna Gręziak przedstawiła propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną coledalciferolum we wskazaniu: przewlekła choroba nerek.

Głos zabrali Michał Myśliwiec, Anna Gręziak i Anetta Undas.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji podsumował zakres zamian proponowanych w programie lekowym B.98. dot. leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Piotr Szymański, Jakub Pawlikowski, Anetta Undas, Michał Myśliwiec i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Rada jednogłośnie przyjęła uchwałę o konieczności zwołania posiedzenia pełnego składu Rady w dn. 25.10.2021 r., w celu omówienia tematu dot. umieszczenia poszczególnych produktów z wykazu TLK na liście TLK przygotowywanej przez MZ.

**Ad 6.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:18.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 roku

w sprawie oceny leku Rybelsus (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  8%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 3 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113537,*
- *Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113544,*
- *Rybelsus (semaglutid), tabletki, 14 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113551,*

*we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  8%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach wspólnej istniejącej grupy limitowej „252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP i wydawanie ich za odpłatnością 30%, pod warunkiem [redacted] mechanizmu dzielenia ryzyka polegającego na obniżeniu ceny leku w taki sposób, że koszt terapii będzie zbliżony do kosztu*



miesięcznej terapii najtańszym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2).

## Uzasadnienie

### Problem decyzyjny

Cukrzyca typu 2 jest chorobą uważaną za epidemię w XXI wieku z zapadalnością rosnącą wraz z narastającą częstością występowania otyłości w populacji ogólnej. Szacuje się, że przynajmniej 6% dorosłych Polaków choruje na cukrzycę typu 2. Cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wprowadzenie kilka lat temu nowych leków przeciwcukrzycowych daje szanse na poprawę efektów leczenia, przede wszystkim poprzez udowodnione działanie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe.

Semaglutyd (Rybelsus) jest selektywnym agonistą receptorów hormonu, peptyd glukagono-podobnego (GLP-1) jako jego analog. Semaglutyd podobnie jak inni agoniści GLP-1 tj. dulaglutyd (Trulicity), liraglutyd (Victoza) i eksenatyd (Bydureon), zmniejsza glikemię przede wszystkim działając na wydzielanie insuliny i glukagonu głównie poprzez mechanizm zależny od stężenia glukozy. Lek zmniejsza apetyt głównie na pokarmy o dużej zawartości tłuszczu, poprzez pobudzanie receptorów GLP-1 w ośrodkowym układzie nerwowym, prowadząc do redukcji masy ciała, a także wywiera dodatkowe korzystne działania, zmniejszając ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

Semaglutyd (Ozempic), podobnie jak dulaglutyd (Trulicity), w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych jest finansowany ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej (grupa limitowa 252.0) w węższym niż wnioskowane obecnie wskazaniu tj. u chorych z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Opinia Rady Przejrzystości (nr 14/2021) w sprawie objęcia refundacją leku Ozempic w takim wskazaniu była warunkowo pozytywna, pod warunkiem zbliżenia kosztu miesięcznej terapii do tej przy stosowaniu inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2, SGLT-2 (flozyn) tj. kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny. Opinia Rady Przejrzystości (nr 38/2021) w sprawie objęcia refundacją leku Ozempic we wskazaniu : cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), w ramach nowej grupy limitowej (wspólnej dla wszystkich analogów GLP-1), jako leku dostępnego

w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, była warunkowo pozytywna. Nowe wskazanie refundacyjne leku Ozempic nie znalazło się dotąd w Obwieszczeniu MZ.

Eksperti kliniczni oraz organizacje reprezentujące pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 popierają refundację semaglutynu w postaci doustnej, wskazując na korzyści płynące z dostępności takiej formy leku w codziennej praktyce.

#### Dowody naukowe

Najważniejsze dowody na przydatność wnioskowanej technologii pochodzą z badania RCT o akronimie PIONEER 8 (Zinman 2019), w którym porównano semaglutyn podawany doustnie z placebo (intensyfikacja leczenia insuliny) dodane do leczenia insuliny w monoterapii lub do metforminy. Badanie pokazało, że po 26 i 52 tygodniach leczenia semaglutynem w dawce 14 mg/d obserwowano redukcję masy ciała, BMI, obwodu talii, a także spadek poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenia glukozy, w tym w pomiarach własnych, cholesterolu całkowitego, oraz zmniejszenie wahań glikemii po posiłku i stężenia cholesterolu LDL; te 2 ostatnie parametry nie różniły się istotnie po 52 tygodniach. Semaglutyn był także skuteczniejszy w osiągnięciu wartości hemoglobiny glikowanej < 7% jak i redukcji masy ciała po > 5 i 10% wartości wyjściowej, a także wiązał się z większą poprawą jakości życia i satysfakcji z leczenia.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań porównujących stosowanie semaglutynu podawany doustnie z inhibitorem SGLT-2 i agonistą GLP-1, u chorych nieskutecznie leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub w monoterapii. Stosowanie semaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu z analizowanymi komparatorami; skuteczność semaglutynu w porównaniu z innymi analogami GLP-1 była dla większości miar efektu podobna, choć meta-analiza sieciowa (Nuhoho 2019) wykazała większą redukcję masy ciała u chorych na cukrzycę leczonych semaglutynem 14 mg/d, w porównaniu do otrzymujących dulaglutyn.

Częstość występowania działań niepożądanych była większa w grupie leczonych semaglutynem w porównaniu z komparatorem, w tym takich objawów jak: nudności, biegunka, zmniejszony apetyt, wymioty, zaparcia i dyskomfort jamy brzusznej. W badaniu PIONEER 8 nie odnotowano zgonów wśród leczonych semaglutynem. FDA w 2019 roku zwróciła uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki i zmian przednowotworowych trzustki u chorych z cukrzycą typu 2 przyjmujących analogi GLP-1. Inne działania niepożądane analogów GLP-1 w tym wnioskowanej technologii odnotowane przez agencje rejestrujące leki to cukrzycowa kwasica ketonowa (FDA 2019) i hipoglikemia (FDA 2020).

Wytyczne towarzystw naukowych w tym PTD, wymieniają analogi GLP-1 nie odnosząc się do formy ich podawania, należy zatem uznać, że zalecenia dotyczą zarówno podskórnej jak i doustnej drogi podania. Zalecenia są spójne w rekomendacji stosowania tej grupy leków u chorych z cukrzycą typu 2 z otyłością i/lub chorobą sercowo-naczyniową. Wytyczne brytyjskie NICE podają miary efektu stosowania analogów GLP-1 uzależniając kontynuację terapii od redukcji stężenia HbA1c o minimum 1% i redukcji masy ciała o minimum 3% w ciągu 6 miesięcy.

#### Problem ekonomiczny

Dostępne dane nie pozwalają precyzyjnie oszacować wielkości docelowej populacji chorych na cukrzycę typu 2, którzy spełniają przedstawione kryteria we wniosku, w tym odsetek chorych z otyłością. Wg szacunków wynosi ona około 150-200 tysięcy osób. Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami, w tym intensyfikacja insulinoterapii przy nieskuteczności metforminy i pochodnych sulfonilomocznika,

Nie wykazano dotąd przewagi semaglutydu nad refundowaną terapią alternatywną tj. inhibitorami SGLT-2 we wnioskowanej populacji. 30-dniowy koszt stosowania dapagliflozyny wynosi z perspektywy NFZ 124,7 zł i stanowi cenę maksymalną wnioskowanego leku, wynikającą z ustawy o refundacji.

Cena terapii semaglutydem w postaci podskórnej (stosowanej w populacji BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) jest podobna do tej z użyciem leku w postaci doustnej, co pozwala przypuszczać, że w tej grupie chorych lek Rybelsus będzie zastępował lek Ozempic. Lek powinien znajdować się w grupie limitowej 252.0.

#### Główne argumenty decyzji

Stosowanie agonistów GLP-1 we wnioskowanym wskazaniu jest zgodne z obowiązującymi w Polsce zaleceniami PTD. Semaglutyd w postaci doustnej może zastępować ten sam lek w postaci podskórnej o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie wśród chorych na cukrzycę typu 2 o dużym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych, zapewniając większą satysfakcję z leczenia.

#### Uwaga Rady

Zdaniem Rady zasadne jest przeanalizowanie sposobu refundacji analogów GLP-1 oraz flozyn, we wspólnej lub osobnych grupach limitowych, oraz określenia wskazań do refundacji u pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo – naczyniowym.

#### **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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków

publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.16.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rybelsus (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  8%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu”, data ukończenia: 6 października 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. o 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. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 147/2021 z dnia 18 października 2021 roku

w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki nowotworów gruczołu krokowego.

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadną realizację programów polityki zdrowotnej dotyczących profilaktyki nowotworów gruczołu krokowego w populacji ogólnej.*

*Jednocześnie Rada dopuszcza możliwość realizacji programów tzw. przesiewu oportunistycznego, to jest poprzedzonego konsultacjami z lekarzem oraz edukacją w zakresie korzyści i szkód wynikających z badań przesiewowych dotyczących wczesnego wykrywania nowotworów gruczołu krokowego. Pacjent powinien być wyedukowany stopniu wystarczającym do podjęcia samodzielnej, świadomej decyzji w omawianym zakresie.*

*Warunkiem realizacji programu jest ograniczenie grupy włączanej do przesiewu oportunistycznego do:*

- 1. mężczyzn w wieku 50 do 69 lat,*
- 2. mężczyzn poniżej 50 roku życia, o ile stwierdza się u nich obecność dodatkowych czynników ryzyka jak obecność nosicielstwa mutacji genów BRCA1/2 czy też obecność w historii rodziny, w pierwszej linii pokrewieństwa jednego lub więcej chorych na raka gruczołu krokowego przed ukończeniem 50 r.ż.*

*Grupą, w której działania profilaktyczne są całkowicie niezasadne, są osoby powyżej 70 r.ż. oraz takie, u których oczekiwana długość życia nie przekracza 10 lat.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem zdrowotny

*Rak gruczołu krokowego (RGK) jest zaliczany do jednego z najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn. Zapadalność rejestrowana w Polsce w roku 2016 osiągnęła wartość 61/100 tys. przypadków. Do znanych czynników ryzyka*



rozwoju RGK należą: wiek, rasa/pochodzenie etniczne oraz czynniki genetyczne. Do pozostałych czynników ryzyka należą również: cechy osobnicze, infekcje dróg moczowych, duże spożycie czerwonego mięsa oraz otyłość. U mężczyzn z miejscowym lub lokalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego przeżycie 5-letnie wynosi niemal 100%. W przypadku rozpoznania choroby uogólnionej rokowanie jest poważne. Na przestrzeni lat 2008-2018 odnotowano w Polsce łącznie ponad 49 tys. zgonów u podstaw których leżał rak gruczołu krokowego.

#### Rekomendowane i nierekomendowane technologie medyczne, działania, warunki realizacji

Odnaleziono 23 rekomendacje towarzystw naukowych mówiących o profilaktyce raka gruczołu krokowego. Autorzy większości odnalezionych rekomendacji są zgodni, że nie ma naukowego poparcia dla prowadzenia populacyjnych badań przesiewowych z wykorzystaniem pomiaru stężenia PSA. Metoda ta, w większości przypadków, wiąże się z przewagą szkód nad korzyściami. Ponadto autorzy rekomendacji uznają, że antygen ten nie jest swoisty dla raka gruczołu krokowego. W efekcie, prowadzenie badań przesiewowych nie jest zalecane w tym zakresie (ACS 2021, UK NSC 2020, ESMO 2020, PCFA/CCA 2020, NCCFC 2019, RACGP 2018, USPSTF 2018, AAFP 2018, EAU/ESTRO/SIOG 2016, SEOM 2016, JUA 2016, CTFPHC 2014, ACP 2013, AUA 2013, PTOK 2013, PTU 2013, ASCO 2012).

Również w przypadku badania per rectum, często prowadzonego jako badanie wspierające pomiar stężenia PSA, towarzystwa naukowe zaznaczają, że nie jest ono dłużej zalecanym badaniem w ramach profilaktyki RGK.

Towarzystwa naukowe dopuszczają możliwość realizacji tzw. przesiewu oportunistycznego, to jest poprzedzonego konsultacjami z lekarzem oraz edukacją w zakresie korzyści i szkód wynikających z badań przesiewowych. Pacjent powinien być wyedukowany stopniu wystarczającym do podjęcia samodzielnej świadomej decyzji w omawianym zakresie. Działania profilaktyczne nacelowane na RGK powinny w głównej mierze skupiać się na osobach starszych. Docelową grupą, w której należy realizować działania profilaktyczne, są mężczyźni między 50 a 69 r.ż. Realizacja tych działań u młodszych mężczyzn jest dopuszczalne, o ile stwierdza się u nich obecność dodatkowych czynników ryzyka jak: obecność nosicielstwa mutacji genów BRCA1/2, obecność w historii rodziny jednego lub więcej przypadków RGK przed ukończeniem 50 r.ż., czy przynależność do grupy etnicznej o stwierdzonym podwyższonym ryzyku RGK. Grupą, w której działania profilaktyczne są docelowo niezalecane, są osoby powyżej 70 r.ż. oraz takie, u których oczekiwana długość życia nie przekracza 10 lat.

Oprócz informacji odnoszących się do bilansu szkód i korzyści związanych z badaniami przesiewowymi zaznacza się potrzebę edukowania pacjentów w zakresie czynników ryzyka oraz objawów RGK.

#### Dowody naukowe

Odnaleziono 608 badań pierwotnych dotyczących identyfikacji oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji profilaktycznych skierowanych na raka gruczołu krokowego. Zbiorcze podsumowanie odnalezionych dowodów pierwotnych stanowią przeglądy systematyczne i metaanalizy. Wykaz tych przeglądów i metaanaliz jest zawarty w raporcie AOTMiT. Najważniejsze wnioski z tych doniesień to:

- Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu prowadzenia przesiewu z wykorzystaniem pomiaru PSA na śmiertelność z powodu RGK oraz na śmiertelność ogólną (Ilic 2018).
- Wykazano, że prowadzenie przesiewu z wykorzystaniem badania PSA istotnie statystycznie redukuje liczbę zgonów z powodu RGK w perspektywie 16 lat o 3 zgony/1 000 osób oraz redukuje liczbę progresji RGK do wariantu przerzutowego w perspektywie 12 lat o 3/1 000 osób (Paschen 2021).
- Wykazano istotny statystycznie wpływ prowadzenia przesiewu z wykorzystaniem pomiaru PSA na redukcję zapadalności na RGK III-go i IV-go stadium o 15% (Ilic 2018)

W ramach przeglądu systematycznego Fenton 2018, autorzy dokonali sumarycznego zestawienia danych nt. skuteczności PSA w wykrywaniu RGK. W żadnym z kluczowych badań CAP 2018, PLCO 2017, ERSPC 2014 nie wykazano istotnego statystycznie wpływu przesiewu z wykorzystaniem pomiaru PSA na śmiertelność ogólną. Jednocześnie, w badaniach tych wykazano istotny statystycznie wpływ przesiewu z wykorzystaniem pomiaru PSA na wzrost zapadalność na RGK.

Określono potencjalne konsekwencje prowadzenia skryningu w kierunku RGK

Należą do nich:

- wysoki odsetek wyników fałszywie pozytywnych i wysoki odsetek wyników fałszywie negatywnych,
- dyskomfort i krwawienie z odbytu w przypadku DRE,
- nadmierne leczenie,
- wykonanie zbędnych biopsji, niosących za sobą powikłania po zabiegu (m.in. krwawienie, ból, infekcje, zaburzenia układu moczowego, zaburzenia erekcji, powikłania żołądkowo-jelitowe),
- problemy psychologiczne (m.in. stres, niepokój, lęk, depresja),
- pogorszona jakość życia,

- wysoki wskaźnik powikłań chirurgicznych,
- zwiększone koszty opieki zdrowotnej.

Określono precyzję diagnostyczną badania per rectum w kierunku wykrycia RGK – czułość wynosi 51%. W przypadku badania PCA3 – czułość wynosi 65% natomiast dla testu czterech kalikrein czułość wynosi 74%.

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu obecności nadwagi lub otyłości na ryzyko wystąpienia RGK. Nie stwierdzono też aby aktywność fizyczna istotnie statystycznie redukowała ryzyko wystąpienia RGK oraz zgonu z powodu RGK. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu różnych diet na ryzyko wystąpienia RGK.

Wykazano, że czynne palenie papierosów i spożycie alkoholu istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo śmierci z powodu RGK. Wykazano też, że wspieranie w podejmowaniu decyzji diagnostycznej ogółem za pomocą materiałów drukowanych oraz audiowizualnych istotnie statystycznie wpływa na wzrost poziomu wiedzy wśród mężczyzn.

Badania przesiewowe z wykorzystaniem pomiaru PSA w wielu przypadkach są nieefektywne kosztowo. Niezależnie od przyjętego schematu realizacji badań przesiewowych (jednorazowe, co roczne, co dwa lata) oraz populacji docelowej tych działań ICER często przekraczał, ustalony dla określonego kraju, próg opłacalności (Sanghera 2018).

#### Opcjonalne technologie medyczne

Towarzystwa naukowe wskazują mpMRI (multiparametryczny rezonans magnetyczny) jako badanie o pewnym potencjale w wykrywaniu raka gruczołu krokowego. Badanie to mogłoby zastąpić standard w postaci pomiaru stężenia PSA, jednakże autorzy rekomendacji nie są w stanie z całą stanowczością określić skuteczności omawianej technologii w praktyce. Obecnie mpMRI/MRI zalecane jest jako narzędzie diagnostyczne do potwierdzenia potrzeby realizacji biopsji (NCCN 2021, UK NSC 2020, ESMO 2020, CUA 2017). Czułość mpMRI dla wykrycia klinicznie istotnego RGK wynosi 94%.

Określono też precyzję diagnostyczną pozytonowej tomografii emisyjnej z oznakowaniem PSMA (68Ga-PSMA-PET/CT) – czułość wynosi 97%.

#### Wskaźniki monitorowania i ewaluacji

W raporcie AOTMiT przedstawiono szereg propozycji mierników efektywności i ewaluacji z wniosków dotyczących programów polityki zdrowotnej dotyczących wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego. Większość z nich nie została pozytywnie zaopiniowana przez Prezesa AOTMiT.

Biorąc pod uwagę kontrowersje dotyczące zasadności prowadzenia programów wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego, przydatnymi, zdaniem Rady, miernikami efektywności programu mogą być:

- *Wskaźnik umieralności z powodu raka prostaty.*
- *Wskaźnik zachorowalności rocznej.*

*Proponowany przez eksperta krajowego wskaźnik liczby wykonanych operacji radykanej prostatektomii w oddziałach urologicznych w Polsce (jako miernik częstości rozpoznań raka we wczesnych stadiach) może budzić, natomiast, wątpliwości, gdyż część chorych z wcześniej rozpoznanym rakiem gruczołu krokowego jest leczona z wykorzystaniem radioterapii, stąd wskaźnik oparty na liczbie prostatektomii byłby mało miarodajny.*

*W odniesieniu do części edukacyjnej programów przydatnymi miernikami efektywności może być odsetek osób, u których uzyskano wzrost wiedzy z zakresu treści przekazanych w ramach zajęć z edukacji zdrowotnej.*

*Ewaluacja programu mogłaby opierać się o następujące wskaźniki:*

- *Odsetek osób objętych badaniami kwalifikującymi do badań przesiewowych populacji docelowej.*
- *Odsetek osób objętych interwencjami przesiewowymi w populacji docelowej.*
- *Liczba osób, które zrezygnowały z uczestnictwa w programie w trakcie jego trwania oraz przyczyn tych rezygnacji.*
- *Określenie wpływu działań edukacyjnych na wiedzę i świadomość zdrowotną osób z populacji docelowej.*
- *Liczba wyników pozytywnych i negatywnych testów przesiewowych.*
- *Identyfikacja ewentualnych czynników zakłócających przebieg programu.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48aa ust. 1, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem raportu w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów nr: OT.434.5.2021 „Profilaktyka nowotworu gruczołu krokowego”, data ukończenia: październik 2021 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 148/2021 z dnia 18 października 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną coledalciferolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną coledalciferolum we wskazaniu: przewlekła choroba nerek.*

#### Uzasadnienie

*Na podstawie raportu nr: OT.4321.30.2018, 20 grudnia 2018 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 342/2018) w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną coledalciferolum, we wskazaniu: przewlekła choroba nerek. Poprzednio, 21 stycznia 2016 r. Rada Przejrzystości wydała w tym wskazaniu opinię negatywną (nr: 21/2016), a 30 grudnia 2013 r. pozytywną (392/2013) we wskazaniach: przewlekła choroba nerek, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia; profilaktyka osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi. Obecnie odnaleziono 3 nowe wytyczne dotyczące zastosowania witaminy D i jej analogów, w przewlekłej chorobie nerek: 1) NICE 2021 wskazuje, że nie należy rutynowo stosować suplementacji witaminy D w celu opanowania lub zapobiegania powiązanych z przewlekłą chorobą nerek zaburzeniom mineralno-kostnym; 2) Medscape 2021 wskazuje, że analogi witaminy D są zalecane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 3-5, którzy nie są dializowani i u których stężenie parathormonu (PTH) w surowicy jest podwyższone lub stale rośnie. Witamina D zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach i zapobiega wydzielaniu wapnia w nerkach. Zwiększając poziom wapnia w surowicy, pomaga obniżyć poziom fosforanów i PTH, a także resorpcję kości; 3) KDIGO 2020 rekomenduje: pacjentów po przeszczepie nerek w celu zapobiegania zanikowi i złamaniom kości należy stosować m.in. preparaty witaminy D, z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka pacjenta. Odnalezione nowe badania kliniczne nie wniosły istotnych informacji, odnośnie do korzyści stosowania analogów witaminy D u pacjentów z przewlekłą chorobą*



*nerek, tym samym Rada podtrzymuje pozytywną Opinię z roku 2018 (nr 342/2018).*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4221.11.2021 „Colecalciferolum we wskazaniu: przewlekła choroba nerek”, data ukończenia: 14 października 2021 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 149/2021 z dnia 18 października 2021 roku

w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym  
B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną  
małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) jest chorobą rzadką przebiegającą z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej  $100 \times 10^9/l$ , przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń w układzie hemostazy. Najczęściej występuje w grupie wiekowej 2–6 lat, z jednakową częstością u dziewcząt i chłopców. U pacjentów pediatrycznych od kilku lat istnieje możliwość stosowania nowej grupy leków - agonistów receptora trombopoetyny, tj. romiplostymu i eltrombopagu, dzięki którym można znacząco ograniczyć ryzyko działań niepożądanych związanych z immunosupresją.*

*Część proponowanych zmian ma charakter porządkujący, natomiast istotne zmiany dotyczą m. in.: wprowadzenia możliwości kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem po 6 miesiącach od rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej; umożliwienia leczenia skojarzonego z innymi lekami, a wśród badań diagnostycznych zastosowania biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego w miejsce trepanobiopsji szpiku kostnego.*

##### Dowody naukowe

*Proponowane zmiany w programie lekowym przeanalizowano biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne, zapisy w charakterystykach Produktów Lecznicych Revolade oraz Nplate, a także opinię ekspertów klinicznych.*

*Wprowadzenia kryterium kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem w oparciu o rozpoznanie przetrwałej, tj. trwającej powyżej 6 miesięcy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz umożliwienie leczenia skojarzonego*





w tym rozpoznaniu, jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, z aktualnymi zapisami ChPL oraz uznane za zasadne przez ekspertów klinicznych.

Aktualne zapisy ChPL w odniesieniu do Revolade zostały zmodyfikowane dnia 6 lutego 2019 r. decyzją Komisji Europejskiej w oparciu o wyniki badań, które sugerują podobny odsetek odpowiedzi w przetrwałej ITP w porównaniu z przewlekłą ITP. Natomiast Nplate został dopuszczony do stosowania w populacji pediatrycznej ( $\leq 1$  roku) z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną na mocy decyzji Komisji Europejskiej z dnia 30 stycznia 2018 r. Za stosowaniem TPO-RA u dzieci z przetrwałą ITP przemawiają również wyniki kilku badań, w których włączano pacjentów z chorobą trwającą min. 6 miesięcy (randomizowane badanie – PETIT oraz dwa badanie obserwacyjne, retrospektywne: Ramaswamy 2014 i ICON2).

Wątpliwości budzi natomiast zapis programu lekowego dotyczący wykonywania biopsji przed rozpoczęciem leczenia. Wytyczne kliniczne nie wskazują konieczności wykonywania biopsji przed rozpoczęciem leczenia TPO-RA. Przykładowo, autorzy wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/ DGTI 2018 uważają, że biopsja szpiku kostnego nie potwierdza występowania ITP, ale pomaga wykluczyć inne diagnozy. Tym samym, jeśli wszystkie objawy i wyniki wskazują na ITP, można pominąć biopsję szpiku kostnego, co zdaniem autorów jest znaczące ulgą zwłaszcza dla pacjentów pediatrycznych. Biopsja powinna być wykonywana w przypadku zaistnienia dodatkowych przesłanek ryzyka wynikających z wywiadu, dodatkowych objawów albo nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych. Podobnie autorzy wytycznych ICR 2019 wskazują, że biopsja szpiku kostnego nie jest wskazana przed dalszą terapią, chyba że rozpoznanie nie jest pewne (zalecenie stopnia C). Wytyczne ASH 2011\* rekomendują stanowisko, że biopsja szpiku kostnego nie jest konieczna u dzieci, u których wystąpiło niepowodzenie terapii za pomocą IVIG (stopień 1B). W badaniu PETIT dotyczącym eltrombopagu odstąpiono od wykonywania biopsji, natomiast w badaniu opisanym w pracy Tarantino wskazano, że biopsję wykonywano w momencie wykrycia nieprawidłowości w badaniu pełnej morfologii krwi.

Eksperci kliniczni w odniesieniu do zapisów o możliwości leczenia skojarzonego z innymi lekami zgłaszają postulat zastąpienia słów „zgodnie z aktualną ChPL” słowami „zgodnie z aktualnymi wytycznymi”, aby można było stosować Encorton u dzieci, co jest zgodne z wieloletnią praktyką kliniczną i wytycznymi (natomiast zgodnie z ChPL, Encorton można stosować u dorosłych, ale nie u dzieci).

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi NFZ w 2020 roku 93 pacjentów było leczonych w programie lekowym B.98., przy czym Eltrombopagiem było leczonych 94,6%, a 9,7% otrzymywało romiplostym (5,4% otrzymywało łącznie obie substancje). Według oszacowań ekspertów początkowo może nastąpić wzrost liczby

leczonych dzieci o kilkanaście osób. Oszacowany koszt związany z wprowadzeniem zmian do programu będzie związany z kilkunastoprocentowym wzrostem wydatków płatnika publicznego w stosunku do obecnego poziomu finansowania. W opiniach ekspertów koszt związany ze wzrostem liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego może zostać złagodzony poprzez uniknięte koszty leczenia krwawień, hospitalizacji i nieskutecznego leczenia.

#### Główne argumenty decyzji

Proponowane zmiany są w większości zgodne z wynikami badań, wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów, populacja pacjentów jest nieliczna, a wzrost obciążenia płatnika publicznego jest akceptowalny.

#### Uwagi Rady:

Rada sugeruje rozważenie modyfikacji programu w zakresie kryteriów włączenia. Biopsja powinna być rozważana jedynie w przypadku niepewnej diagnozy lub zaistnienia dodatkowych przesłanek ryzyka nowotworowego wynikających z wywiadu, dodatkowych objawów albo nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, a nie jako warunek kwalifikujący.

W zapisie programu dotyczącym dopuszczenia leczenia skojarzonego z innymi lekami zasadnym jest zmiana z obecnego sformułowania „zgodnie z aktualną ChPL” na „zgodnie z aktualnymi wytycznymi”.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4220.11.2021 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.98 »Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)«, data ukończenia: 15.10.2021 r.