



BP.401.43.2023.AG

**Protokół nr 43/2023  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 30 października 2023 roku**

Janusz Szyndler otworzył posiedzenie o godzinie 10:06.

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

1. Tomasz Hryniewiecki
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Marcin Lipowski
5. Bogusław Machaliński
6. Adam Maciejczyk
7. Tomasz Młynarski
8. Jakub Pawlikowski
9. Janusz Szyndler
10. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Regionalny program rehabilitacji osób z chorobami układu kostno-stawowego i mięśniowego na lata 2024-2027”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie oceny klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet świadczenia opieki zdrowotnej „Zewnętrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza po nagłym zatrzymaniu krążenia”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacitinibum) w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Calquence (acalabrutinibum) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”.
7. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Regionalny program rehabilitacji osób z zaburzeniami i chorobami psychicznymi, w tym depresją na lata 2024-2027”.

8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Regionalny program polityki zdrowotnej dotyczący zwalczania otyłości i przeciwdziałania cukrzycy na lata 2024-2027”.
9. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Żaden członek Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

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

**Ad 2.** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Regionalny program rehabilitacji osób z chorobami układu kostno-stawowego i mięśniowego na lata 2024-2027”.

Projekt opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W dyskusji udział wzięli: Tomasz Hryniewiecki i Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Dorota Kilańska opuściła posiedzenie.

**Ad 3.** Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu w sprawie oceny klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet świadczenia opieki zdrowotnej „Zewnętrzna i wewnętrznozycyniowa hipotermia lecznicza po nagłym zatrzymaniu krążenia”.

Projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Hryniewiecki.

W dyskusji uczestniczyli: Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Tomasz Hryniewiecki i Marcin Lipowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji podsumował raport w sprawie oceny leku Rinvoq (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.32. dot. leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której głos zabrali: Janusz Szyndler, Jakub Pawlikowski i Anetta Undas.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji streścił raport w sprawie oceny leku Forxiga (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anetta Undas.

W dalszej części dyskusji udział wzięli: Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Anetta Undas i Jakub Pawlikowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji podsumował najważniejsze informacje z raportu w sprawie oceny leku Calquence (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.79. dot. leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Bogusław Machaliński.

W dyskusji uczestniczyli: Janusz Szyndler i Bogusław Machaliński.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Regionalny program rehabilitacji osób z zaburzeniami i chorobami psychicznymi, w tym depresją na lata 2024-2027”.

Projekt opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski i Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8.** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Regionalny program polityki zdrowotnej dotyczący zwalczania otyłości i przeciwdziałania cukrzycy na lata 2024-2027”.

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski i Tomasz Młynarski.

Projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dalszej części dyskusji uczestniczyli: Marcin Lipowski, Janusz Szyndler, Tomasz Młynarski, Adam Maciejczyk, Maciej Karaszewski i Anetta Undas.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:53.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 175/2023 z dnia 30 października 2023 roku  
o projekcie programu „Regionalny program rehabilitacji osób  
z chorobami układu kostno-stawowego i mięśniowego na lata  
2024 - 2027” realizowany przez: Województwo Śląskie

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Regionalny program rehabilitacji osób z chorobami układu kostno-stawowego i mięśniowego na lata 2024-2027” realizowany przez Województwo Śląskie pod warunkiem dostarczenia raportów ze zrealizowanych PPZ dotyczących rehabilitacji.*

**Uzasadnienie**

*Głównym założeniem projektu programu jest uzyskanie poprawy stanu funkcjonalnego w każdym z obszarów, dla których w wykonanych testach wykryto zaburzenia funkcjonalne układu kostno-stawowego i mięśniowego negatywnie wpływające na obszar aktywności uczestników programu, u co najmniej 5 040 uczestników z populacji docelowej kobiet i mężczyzn od 40 do 59 roku życia w przypadku kobiet oraz od 40 do 64 roku życia w przypadku mężczyzn, aktywnych zawodowo wymagających rehabilitacji medycznej w celu powrotu na rynek pracy bądź utrzymania zatrudnienia, w latach 2024-2027 za pomocą interwencji wskazanych w PPZ. W celu głównym nie wskazano narzędzia, które umożliwi jego realizację. W programie zaplanowano także cele szczegółowe i mierniki efektywności, przy czym nie wszystkie spełniają kryteria miernika dla celu. Cele szczegółowe nie zawierają odniesienia do wskazanej wartości oraz narzędzi, które posłużą do ich realizacji.*

*Populację Programu stanowią mieszkańcy województwa śląskiego, w tym dla kobiet 40-59 lat i mężczyźni 40-64 lat, aktywni zawodowo, wymagający rehabilitacji w celu powrotu na rynek pracy bądź utrzymania zatrudnienia, dotknięci problemem najbardziej rozpowszechnionych chorób układu kostno-stawowego i mięśniowego - 20,2% populacji docelowej, w latach 2024-2027.*

*Interwencje obejmują: dwie wizyty fizjoterapeutyczne/lekarские; indywidualny plan rehabilitacyjny; działania edukacyjne (edukacja zdrowotna i psychoedukacja).*

Program będzie współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego w perspektywie finansowej 2021-2027. Wytyczne dotyczące realizacji projektów z udziałem środków Europejskiego Funduszu Społecznego Plus w regionalnych programach na lata 2021–2027”, w zakresie programów zdrowotnych zakładają realizację rehabilitacji leczniczej ułatwiającej powrót do pracy lub utrzymanie zatrudnienia.

Niepełnosprawność to długotrwały stan, w którym występują pewne ograniczenia w prawidłowym funkcjonowaniu człowieka. W województwie śląskim z porad lekarskich. W przeliczeniu na 100 tys. ludności skorzystało liczbą 6 244 osób (6 miejsce w kraju). Liczba zabiegów fizjoterapeutycznych wynosiła 287 909 zabiegów na 100 tys. ludności (11 miejsce). W Mapach Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 wskazano, że problemami zdrowotnymi, które są głównymi przyczynami życia w niesprawności jest m.in. ból dolnego odcinka kręgosłupa. Przewiduje się wzrost wartości chorobowości dla bólu dolnego odcinka kręgosłupa – 9,6%”. Natomiast z rehabilitacji w warunkach ambulatoryjnych korzysta, w skali roku, 7 202 na 100 tys. ludności. Jest to wartość niższa niż o 8% niż średnia dla Polski.

W ocenianym PPZ przedstawiono informacje na temat planowanych interwencji, w tym interwencji edukacyjnych. Nie określono dlaczego interwencje dotyczące zmiany stylu życia koncentrują się szczególnie na eliminacji używek, które wydają się być nie jedyną przyczyną problemów zdrowotnych związanych z tematem PPZ.

Program zakłada, że realizujący interwencje zostaną poinformowani o organizacji programu. Nie wskazano natomiast, czy odbędą oni szkolenia wspierające prowadzenie interwencji edukacyjnych, efektywnych metod nauczania, czy stosowanych narzędzi i środków.

Edukację pacjenta definiuje się jako „proces pomagania konsumentom opieki zdrowotnej w nauczaniu się, jak włączyć zachowania związane ze zdrowiem (wiedza, umiejętności, postawa) do codziennego życia w celu osiągnięcia celu, jakim jest optymalny stan zdrowia” (Health Care Education Association - HCEA). Wyróżnia się cztery elementy procesu edukacji pacjenta: ocena, planowanie, implementacja i ewaluacja. W procesie tym indywidualizację edukacji można osiągnąć jedynie poprzez ocenę pacjenta (np. wiedzy, celów, języka); przygotowanie planu edukacji, który koncentruje się na priorytetach pacjenta, a także na potrzebach zidentyfikowanych przez profesjonalistę medycznego. Implementacja procesu nauczania wykorzystuje kluczowe strategie uczenia się i można je dostosować w zależności od reakcji pacjenta. W ramach ewaluacji oceniana jest wiedza/zachowanie pacjenta oraz zdolność profesjonalisty do prowadzenia nauczania. Skuteczna edukacja pacjenta koncentruje się na koncepcjach „skoncentrowania się na pacjencie” i „zaangażowania pacjenta”. Ponadto skuteczne strategie obejmują prosty język i skupianie

się na zachowaniach i działaniach, a nie tylko na wiedzy (HCEA). Badania naukowe wskazują na stosowanie efektywnych sposobów postępowania w edukacji pacjenta, jak: model „5A”, techniki nauczania - odwrócona edukacja, czy oceny stanu depresyjnego (UPSTF 2) przed przystąpieniem do edukacji, także decyzyjności pacjenta i gotowości do zmiany za pomocą odpowiednich narzędzi (poziom dowodów 1A). Nauczanie winno być zindywidualizowane systematyczne i oparte o zdiagnozowaną wiedzę grupy docelowej zmiany z planem postępowania dla pacjenta (poziom dowodów 1A). Skuteczna edukacja to nauczanie indywidualne, pogłębione i z zastosowaniem technik coachingu zdrowotnego (RNAO 2012). Efekty zmiany zachowania to 26 godzin kontaktu z profesjonalistami pracującymi w oparciu o wypracowane wspólnie wytyczne/protokoły edukacyjne EBM. W przypadku ocenianego problemu zdrowotnego wyniki badań wskazując na interwencje edukacyjne, które powinny być prowadzone przez co najmniej przez pięć tygodni. W pierwszej fazie natomiast dotyczyć przekazania treści, przez fizjoterapeutę/ terapeutę zajęciowego o: anatomii, fizjologii bólu i radzeniu sobie z nim; możliwości korzystania z terapii zimnem i ciepłem; ćwiczeniach fizycznych oraz aktywności fizycznej. Ważne jest praktyczne demonstrowanie ćwiczeń w warunkach domowych, czy rodzajów pomocy ortopedycznych. Podczas wizyty u specjalisty ortopedii, pielęgniarki i dietetyka istotne jest podanie informacji o jednostce chorobowej i aktualnych badaniach, lekach, odpowiedniej diecie. W kolejnym tygodniu zaleca się włączenie terapeuty zajęciowego, który będzie realizował edukację na temat ergonomii i przekaze praktyczne instrukcje dotyczące sprzętu i pomocy technicznych. Edukacja powinna obejmować również dostarczenie wiedzy na temat zabiegów operacyjnych, demonstrowanie korzystania ze sprzętu ortopedycznego, a także korzystanie z leczenia. Podkreśla się wartość praktycznej demonstracji ćwiczeń możliwych do przeprowadzenia w warunkach domowych (Hansson et al. 2010).

Podkreślić należy, że w PPZ nie wskazano testów, na podstawie których można określić efektywność interwencji edukacyjnych. Nie dostarczono także sprawozdań z zrealizowanych w poprzednich latach dwóch programów dotyczących rehabilitacji.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.65.2023 „Regionalny program rehabilitacji osób z chorobami układu kostno-stawowego i mięśniowego na lata 2024-2027” realizowany przez: Województwo Śląskie; data ukończenia: październik 2023 oraz Aneksu „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny” z sierpnia 2016 r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 176/2023 z dnia 30 października 2023 roku  
w sprawie oceny klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet  
świadczenia opieki zdrowotnej „Zewnętrzna i wewnętrzna hipotermia  
lecnicza po nagłym zatrzymaniu krążenia”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie świadczenia hipotermii terapeutycznej ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego, u pacjentów po zatrzymaniu krążenia zarówno w szpitalu jak i poza nim. Rada popiera utrzymywanie normotermii i przeciwdziałanie występowania gorączki w postępowaniu po nagłym zatrzymaniu krążenia.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Wytyczne światowych towarzystw naukowych nie zalecają stosowania hipotermii leczniczej w przypadku nagłego zatrzymania krążenia (NZK), a jedynie utrzymywanie normotermii i przeciwdziałanie występowaniu gorączki. Wytyczne opublikowane w ostatnich latach, zalecają w celu poprawy rokowania neurologicznego, nieprzytomnych chorych po NZK ciągłe monitorowanie głębokiej temperatury ciała i aktywne zapobieganie jej wzrostowi  $>37,5 - 37,7^{\circ}\text{C}$  w ciągu  $\geq 72\text{h}$  od zatrzymania krążenia, za pomocą schładzania biernego, stosowania leków przeciwgorączkowych, a w razie nieskuteczności takiego postępowania, użycia specjalnych urządzeń (wytyczne ERC i ESICM z 2022 roku, ESC z 2023 roku). Hipotermia terapeutyczna, polegająca na kontrolowanym obniżeniu temperatury ciała, jest natomiast uznaną metodą poprawiającą wyniki leczenia dzieci dotkniętych niedotlenieniem okołoporodowym tj. asfiksją.*

*Połowa (7 z 14) dostępnych metaanaliz wskazuje na brak istotnej statystycznie skuteczności stosowania hipotermii, pod względem poprawy przeżycia czy stanu neurologicznego. Rozbieżne wyniki metaanaliz są efektem heterogeniczności włączonych badań pierwotnych, oraz uwzględniania pacjentów wewnątrz i z zewnątrz szpitalnym zatrzymaniem krążenia. W najliczniejszym (1850 chorych) badaniu dotyczącym zewnątrzszpitalnego NZK z 2021 roku (Dankiewicz) stosowanie hipotermii leczniczej nie obniżyło istotnie śmiertelności w okresie 6 miesięcy. Podobnie w najnowszym badaniu dotyczącym wewnątrzszpitalnego NZK (Wolfrum 2022).*

*Analiza danych NFZ dowodzi, że hipotermia jest stosowana coraz rzadziej, w 2015 roku wykonano ją u 190 chorych, a w roku 2022 wykonano już tylko 40 procedur, w 14 ośrodkach.*

*Problem ekonomiczny*

*Średni koszt stosowania procedury hipotermii zwiększa koszty leczenia w porównaniu z prewencją stanu gorączkowego w czasie 72 godzin, o 3 706,80 zł. Oszacowany roczny koszt, przy zachowaniu populacji otrzymujących terapię na poziomie zbliżonym do roku 2022 wynosi ok. 170 tys. zł.*

*Główne argumenty decyzji:*

- brak dowodów naukowych uzasadniających stosowanie hipotermii terapeutycznej po nagłym zatrzymaniu krążenia,*
- aktualne wytyczne światowych towarzystw naukowych nie zalecają hipotermii terapeutycznej u chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia.*

**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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.434.63.2016 „Zewnętrzna i wewnętrznozyciowa hipotermia lecznicza po nagłym zatrzymaniu krążenia”; data ukończenia: 24 października 2023 r.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 124/2023 z dnia 30 października 2023 roku  
w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach  
programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów  
z chorobą Leśniowskiego- Crohna”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:*

- *Rinvoq (upadacytynib) 45 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl.  
EAN: 08054083024189;*
- *Rinvoq (upadacytynib) 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl.  
EAN: 08054083022994;*
- *Rinvoq (upadacytynib) 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 28 tabl.  
EAN: 08054083020334;*

*w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Upadacytynib (UPA) jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”, w ramach którego miałyby być dostępny u dorosłych pacjentów z ciężką postacią choroby, po niepowodzeniu lub niemożności zastosowania terapii glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane, które obejmuje również pacjentów z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego- Crohna.*

*Produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu (leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna), natomiast w 2023 r. uzyskał pozytywną opinię Rady i rekomendację prezesa AOTMiT we wskazaniu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.*

### Dowody naukowe

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono wyniki 3 RCT dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa UPA vs placebo oraz metaanalizę sieciową (NMA), w ramach której przeprowadzono porównanie pośrednie względem ADA, INF, UST oraz WED. Wyniki badań klinicznych wskazują, że upadacytynib zwiększa prawdopodobieństwo remisji choroby w porównaniu z placebo. Porównania pośrednie wskazują na skuteczność porównywalną z komparatorami, a nawet wysokie prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszym spośród komparatorów w określonych populacjach (np. w przypadku remisji klinicznej osiągniętej po leczeniu indukcyjnym w populacji chorych po leczeniu biologicznym).

Profil bezpieczeństwa leku jest porównywalny do komparatorów, a w najniższych dawkach w leczeniu indukcyjnym istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że może być nawet korzystniejszy. Należy jednak pamiętać, że w niektórych grupach pacjentów leczonych inhibitorami JAK zaobserwowano zwiększoną (w porównaniu z inhibitorami TNF- $\alpha$ ) częstość występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz śmiertelności, a ryzyko to jest uważane za aspekt charakterystyczny dla leków z tej grupy (ang. class effects) oraz istotny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach do stosowania inhibitorów JAK w chorobach zapalnych.

Głównymi ograniczeniami NMA były różnice w metodyce faz leczenia podtrzymującego, różnice w czasie trwania fazy indukcji, różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów oraz różnice w definicjach punktów końcowych. Ponadto, do wszystkich badań w ramach NMA włączano pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC – tym samym populacja była szersza niż wnioskowana.

### Problem ekonomiczny

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego. Ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

W zakresie efektywności kosztowej, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie UPA w miejsce wybranych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. W niektórych subpopulacjach oszacowane wartości ICUR (również z uwzględnieniem RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, oraz są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto (z uwzględnieniem RSS). Największe ograniczenia analizy stanowiły: brak przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla porównania UPA z INF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego (BF), brak możliwości

przeprowadzenia przez wnioskodawcę walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej ze względu na brak innych analiz ekonomicznych, brak długoterminowych badań oceniających skuteczność UPA oraz ograniczenia związane z analizą kliniczną wnioskodawcy, której wyniki dotyczą szerszej populacji, tj. pacjentów zarówno z ciężką, jak i umiarkowaną postacią choroby.

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne, które dotyczą umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych (NICE 2023, SMC 2023). W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną, jaką stanowi UPA w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Główne argumenty decyzji:

- brak efektywności kosztowej upadacytynibu względem większości komparatorów we wnioskowanym wskazaniu.

Uwaga Rady:

- wyniki badań klinicznych wskazują na zwiększone prawdopodobieństwo remisji choroby porównywalne z komparatorami, dlatego Rada uważa za zasadne rozważenie refundacji leku we wnioskowanym wskazaniu po pogłębieniu RSS co najmniej do uzyskania efektywności kosztowej w stosunku do komparatorów lub obniżeniu ceny leku.

**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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.432.1.36.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna”; data ukończenia opracowania: 19 października 2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 125/2023 z dnia 30 października 2023 roku  
w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu  
związanym z cukrzycą typu 2

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30% pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka uwzględniającego obniżenie urzędowej ceny zbytu leku ze względu na wzrost populacji docelowej.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Cukrzyca typu II jest chorobą występującą u przynajmniej 9% dorosłych Polaków; ponad 3,6 mln Polaków cierpi na tę chorobę. Jej częstość rośnie szybko wraz z zwiększaniem się odsetka osób otyłych. Cukrzyca typu II zwiększa chorobowość i umieralność zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych.*

*Dapagliflozyna jest selektywnym doustnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) nasilającym glikozurię, który został zarejestrowany już w 2012 roku. Korzystne mechanizmy działania tego leku, jak i innych flozyn, wychodzą poza poprawę wyrównania cukrzycy i obejmują słabo poznane działania takie jak poprawa funkcji śródbłonna, zmniejszanie ryzyka arytmii itp. Wskazanie wnioskowane jest rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego, ponieważ obecnie lek Forxiga jest refundowany w Polsce u chorych na cukrzycę typu II leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5\%$ , a Wnioskodawca wnioskuje o refundację leku u leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq 7\%$ .*

Lek Forxiga był dotąd czterokrotnie oceniany przez Agencję, ale w innych wskazaniach. Obecnie jest refundowany u pacjentów z cukrzycą typu II, z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ( $LVEF \leq 40\%$ ) oraz z przewlekłą chorobą nerek. Lek Forxiga jest refundowany w ramach refundacji aptecznej (odpłatność 30%) w grupie limitowej 251.0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny. U chorych na cukrzycę typu II 2 tak samo refundowane są inne 2 flozyny tj. Invokana (kanagliflozyna) i Jardiance (empagliflozyna).

Nie uzyskano opinii ekspertów klinicznych w sprawie ocenianej technologii. Jedna opinia organizacji pacjentów chorych na cukrzycę poparta rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla leku Forxiga.

#### Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo leku Forxiga w cukrzycy typu II gdy współistnieją czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa wykazano w wielośrodkowym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną stosującą placebo o akronimie DECLARE-TIMI-58 (2019). W tym badaniu prowadzonym u chorych > 40 r.ż. z HbA1c 6,5%-12% stwierdzono, że w ciągu średnio 4,2 roku obserwacji dapagliflozyna 10 mg/d dodana do standardowego leczenia zmniejszyła o 0,9% tj. 4,9% (dapagliflozyna) vs 5,8% (placebo) ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (NNT 109), co oznaczało hazard względny wystąpienia tego punktu końcowego 0,83 (95% CI 0,73-0,95). Tylko dla hospitalizacji z powodu niewydolności nerek, jako zastępczego punktu końcowego, stwierdzono znamiennej redukcję u leczonych dapagliflozyną (2,5% vs 3,3%, odpowiednio; HR 0,73, 95%CI 0,61-0,88). W tym badaniu dapagliflozyna nie miała wpływu na ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmujących zawał serca lub udar niezakończony zgonem oraz zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (odpowiednio, ryzyko 8,8% vs 9,4%), a także na ryzyko zgonu z wszystkich oraz sercowo-naczyniowych przyczyn, udaru mózgu, zawału serca analizowanych oddzielnie. Stwierdzono znaczną redukcję ryzyka złożonego „nerkowego” punktu końcowego, obejmującego spadek o  $\geq 40\%$  eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z jej powodu (ryzyko 1,4% [dapagliflozyna] vs 2,8% [placebo], NNT 78; HR 0,53,  $p < 0,001$ ). Dodatkowa analiza wyników badania DECLARE-TIMI-58 opublikowana przez Cahna i wsp. (2020) wykazała, że niezależnie od wyjściowo przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych (u > 80% metformina, a u 40% insulina) chorzy odnosili korzyść z dodania dapagliflozyny w odniesieniu do głównego punktu końcowego (z wyjątkiem tych

leczonych inhibitorami DPP-4), a częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych był podobna z wyjątkiem chorych stosujących insulinę, u których dodanie dapagliflozyny redukowało to ryzyko w porównaniu z placebo; pacjenci stosujący wyjściowo jeden lek przeciwcukrzycowy nie odnosili korzyści z dodania dapagliflozyny w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych w czasie obserwacji. Chorzy leczeni wcześniej 2 lekami przeciwcukrzycowymi mieli także znamienne statystycznie mniejsze ryzyko zawału serca i zgonu (HR 0,79, dla obu), jeśli dodano u nich dapagliflozynę w porównaniu z placebo. Mniejsze ryzyko zawału serca obserwowano także u chorych dotąd nieleczonych, u których pierwszym lekiem przeciwcukrzycowym był dapagliflozyna. Wykazano także w kolejnej analizie tego badania brak zależności korzyści ze stosowania dapagliflozyny od płci i wieku chorych, które były obecne także w populacji powyżej 75. r.ż. Korzyści te nie były także zależne od leków sercowo-naczyniowych przyjmowanych przez chorych w tym badaniu. Ponadto Cahn i wsp. (2022) potwierdzili, że także u chorych na cukrzycę z HbA1c 7-8% stosowanie dapagliflozyny wiązało się ze znamionym statystycznie spadkiem ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz nie obserwowano redukcji poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Dostępne metaanalizy sieciowe badań z randomizacją nad skutecznością inhibitorów SGLT2 jednoznacznie wskazują na redukcję ryzyka zgonu u chorych leczonych tą klasą leków i o ok. 12% niezależnie od występowania cukrzycy lub nie.

Dotąd nie opublikowano badań bezpośrednio porównujących lek Forxiga z innymi flozynami u chorych na cukrzycę typu II.

Ciężkie działania niepożądane leku Forxiga występowały w badaniu DECLARE-TIMI-58 nieznacznie, ale znamienne rzadziej (OR 0,91) niż w grupie placebo, w tym rzadziej obserwowano ciężką hipoglikemię (OR 0,7), ostre uszkodzenie nerek (OR 0,71) oraz raka pęcherza moczowego (OR 0,58). Znamienne częściej w grupie stosującej dapagliflozynę występowały natomiast cukrzycowa kwasica ketonowa (n=27 vs n=12, bez względu na stosowanie wyjściowo insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika; OR 2,25) i zakażenia narządów płciowych (OR 8,5), prowadząc do częstszego (OR 1,18) występowania zdarzeń skutkujących zaprzestaniem dalszego leczenia, przy podobnym ryzyku ciężkich zakażeń oraz urosepsy. Inne raportowane, zwykle łagodne działania niepożądane dapagliflozyny obejmują zakażenia układu moczowego, dysurię, wysypkę, zawroty głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2023 roku, w tym zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, American Diabetes

Association ( ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) oraz zalecenia z 2022 roku wydane przez NICE rekomendują stosowanie inhibitorów SGLT-2 u chorych z cukrzycą typu II i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym bez względu na stopień kontroli glikemii. Według wytycznych PTD 2023 agoniści receptora glukagono-podobnego typu 1 (GLP-1) powinni być stosowani razem z inhibitorami SGLT-2 w potwierdzonej chorobie sercowo-naczyniowej, jeśli nie ma przeciwwskazań. Szczególne korzyści z wdrożenia ocenianej technologii odnoszą chorzy ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca.

#### Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie dapagliflozyny we wnioskowanej populacji chorych na cukrzycę typu II jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu z kontynuacją standardowego leczenia. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ i wspólnej, choć ich oszacowanie jest niepewne wobec trudności z obliczeniem wielkości populacji leczonej i oceną schematów leczenia lekami przeciwcukrzycowymi.

#### Główne argumenty decyzji

Stosowanie dapagliflozyny u chorych na cukrzycę typu II, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub już zdiagnozowano chorobę sercowo-naczyniową przynosi korzyści kliniczne, co potwierdzają aktualne wytyczne towarzystw naukowych. Jednak dotąd nie udowodniono w badaniu z randomizacją, aby dodanie dapagliflozyny do jednego leku przeciwcukrzycowego prowadziło do redukcji ryzyka zgonu we wnioskowanej populacji. Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe, znaczne obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

#### **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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.19.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość”; data ukończenia opracowania: 19 października 2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 126/2023 z dnia 30 października 2023 roku  
w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach  
programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą  
białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116, w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zrównania kosztów akalabrutynibu z ibrutynibem.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Przewlekła białaczka limfocytowa jest indolentną chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B, a zarazem najczęstszą postacią białaczki występującą w krajach europejskich i północnoamerykańskich. Zapadalność wynosi ok. 5/100 tys./rok, dochodząc w populacji >60 r.ż. do ok. 20/100 tys./rok. Mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety. Etiologia choroby nie jest znana, a w ok. 10% przypadków wskazuje się występowanie rodzinne. Cechą komórek białaczkowych jest ich progresywna akumulacja w tkance limfatycznej, szpiku i krwi obwodowej. Naciek szpiku prowadzi stopniowo do cytopenii. Klon komórek nowotworowych wpływa na układ odpornościowy powodując rozwój hematologicznych powikłań autoimmunologicznych, zwiększoną liczbę infekcji, zmniejszony nadzór immunologiczny nad nowymi mutacjami prowadząc do wtórnych nowotworów.*

*Aktualny wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Calquence o pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych w 2. i kolejnych liniach, którzy nie spełniają następujących kryteriów:*

*a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, lub*



b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20), lub

c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Istota zmian polega na zrównaniu kryteriów włączenia akalabrutynibu do programu lekowego w tej podgrupie chorych z kryteriami włączenia dla ibrutynibu w monoterapii oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

Dla ocenianego leku zaproponowano RSS.

Produkt leczniczy Calquence był przedmiotem oceny Agencji w 2021r. Wnioskowaną populację stanowili pacjenci leczeni w pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z wysokim ryzykiem genetycznym progresji, chorzy na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz chorzy na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53.

Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 133/2021 z dnia 29 listopada 2021 lek Calquence (kapsułki twarde, 100 mg, 60 kaps., kod GTIN 05000456061698) został zarekomendowany do objęcia refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia RSS.

#### Dowody naukowe

##### Skuteczność kliniczna

W ramach analizy włączono 1 badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu (AKA) w porównaniu z ibrutynibem (IBR): ELEVATE-RR (Byrd 2021) oraz publikacje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera AKA vs VEN+R – 2 dla badania ASCEND (Ghia 2020 i Ghia 2022), w którym oceniano AKA vs IC (IDEL+R/B+R) i 4 dla próby MURANO (Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2018 i Seymour 2022), w której stosowano VEN+R vs B+R.

Wyniki przedstawione we wszystkich powyższych publikacjach są w większości zgodne.

- Badanie bezpośrednio ELEVATE-RR - wyniki PFS przedstawiono dla populacji ogólnej badania oraz dla podgrup będących docelową populacją dla analizy, a zatem chorych bez delecji 17p lub bez mutacji TP53. Zgodnie z wynikami dla mediany okresu obserwacji 40,9 m-ca w ocenie niezależnej komisji w populacji ogólnej, w grupie leczonej AKA mediana PFS wyniosła 38,4 m-ca, w grupie IBR także 38,4 m-ca. Wykazano non-inferiority w zakresie opóźnienia wystąpienia

progresji choroby lub zgonu dla AKA w odniesieniu IBR, HR=1,00. Podobnie wyniki odnotowano w analizie badaczy, HR=0,90, choć mediany PFS były dłuższe, 46,9 miesiąca w grupie AKA i 44,1 miesiąca w grupie IBR. Dla podgrupy chorych bez delecji 17p HR=1,00, a dla podgrupy chorych bez mutacji TP53 HR=1,11. W przypadku tych podgrup wyniki także spełniały kryterium non-inferiority. W żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR=0,82 i wskazywał na brak istotnych różnic między grupami. Mediana przeżycia bez zdarzenia (EFS) w obu grupach była podobna, w ocenie badaczy wyniosła w grupie AKA 44,0 m-ca, w grupie IBR 39,2 m-ca, HR=0,84. W analizie niezależnej komisji EFS wynosiło odpowiednio 33,2 vs 33,0 m-ca. Mediana czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT) w ocenie badaczy była zbliżona między analizowanymi terapiami, 47,1 m-ca w grupie AKA i 51,7 m-ca w grupie IBR.

- Porównanie pośrednie metodą Buchera AKA vs VEN + R. Z powodu braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednie AKA vs VER+R przeprowadzono porównanie pośrednie poszukując wyników w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji w genie TP53 (populacja docelowa) oraz populacji ogólnej na podstawie dwóch badań klinicznych: ASCEND (porównanie AKA z terapią wybraną przez lekarza [IC]: B+R lub IDEL+R) oraz próby MURANO (porównanie VEN+R z B+R).

Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie oceny PFS w analizie badaczy i OS w populacji ogólnej badania oraz w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Ocena PFS w ocenie IRC oraz ORR była możliwa jedynie dla ogólnej populacji analizowanych badań. Analiza danych dotyczących PFS w ocenie badaczy umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Różnice między AKA, a VEN+R nie były istotne w żadnej z nich, uzyskano odpowiednio HR=1,26 i HR=1,765. Analiza danych dla OS umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej oraz w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Różnice między AKA, a VEN+R nie były znamienne w żadnej z nich, uzyskano odpowiednio HR=1,73 i HR=2,24.

#### *Analiza bezpieczeństwa*

- Porównanie bezpośrednie - badanie ELEVATE-RR

W grupie AKA odnotowano 62 zgony (23% pts), a w grupie IBR 73 zgony (28% pts). Najczęstszą przyczyną zgonu w obu grupach były zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 10,5% chorych z grupy AKA i 12,5% pacjentów z grupy IBR. W grupie AKA wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia bólu głowy i kaszlu. W grupie AKA odnotowano istotnie statystycznie niższe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, migotania/trzepotania przedsionków, krwotoków, choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc, biegunki, bólu stawów, nadciśnienia tętniczego, urazów, zakażenia dróg moczowych, bólu pleców,

skurczu mięśni i zaburzeń trawienia. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi (>30% pts) w obu grupach były biegunka i ból głowy.

- *Porównanie pośrednie - metodą Buchera*

Wykazano brak istotnych różnic między AKA a VEN+R w ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkiego zapalenie płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej niedokrwistości, a także AEs $\geq$ 3 stopnia nasilenia i większości poszczególnych zdarzeń tego typu oraz AEs o znaczeniu klinicznym  $\geq$  3 stopnia nasilenia w postaci wtórnego nowotworu złośliwego i zespołu rozpadu guza oraz większości analizowanych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia i AEs prowadzących do zgonu. Natomiast neutropenia  $\geq$  3 stopnia nasilenia, neutropenia bez względu na stopień nasilenia i reakcje związane z wlewem występowały istotnie rzadziej podczas terapii AKA.

#### Wytyczne kliniczne i rekomendacje

W polskich wytycznych PTHiT PALG-CLL 2021, PTOK 2020 oraz europejskich wytycznych ESMO 2021, w kolejnych liniach leczenia u chorych z brakiem del17p/mutacji TP53, w przypadku objawowego nawrotu w ciągu 3 lat po terapii ograniczonej w czasie, należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od typu leczenia, zalecając m.in. inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib). W europejskich wytycznych ESMO wnioskowana substancja czynna (akalabrutynib) została wymieniona wśród terapii zalecanych zarówno w przypadku wczesnego jak i późnego nawrotu choroby (poniżej lub powyżej 36 miesięcy). W przypadku aktualnych wytycznych amerykańskich (NCCN 2023) wśród preferowanych terapii w ramach II i kolejnych linii dla chorych na CLL bez delecji 17p/mutacji TP53 wskazano akalubrutynib, zanubrutynib oraz wenetoklaks z rytuksymabem. Wszystkie wymienione wyżej otrzymały najwyższy poziom rekomendacji – 1).

W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, funkcjonują trzy pozytywne (NICE 2021, HAS 2021, PBAC 2020), dwie pozytywne warunkowo (SMC 2021, CADTH 2020) i dwie rekomendacje negatywne (G-BA 2021, NCPE 2021).

#### Problem ekonomiczny

*Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych*

Stosowanie AKA jest równie skuteczne i droższe od stosowania IBR z uwzględnieniem zaproponowanego RSS. Stosowanie AKA jest równie skuteczne i tańsze od stosowania VEN + R z uwzględnieniem RSS.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości, w której przetestowano m.in. zmianę powierzchni ciała pacjentów, kosztów leków i ich podania czy alternatywną częstość występowania migotania przedsionków, do zmiany wnioskowania doszłoby w jednym scenariuszu, który uwzględniał wyższą cenę IBR i RSS dla AKA.

### *Wpływ na wydatki płatnika publicznego*

*Objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.79, spowoduje, że po uwzględnieniu propozycji RSS wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej będą niższe w stosunku do scenariusza istniejącego. Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym.*

*Głównym parametrem mającym wpływ na wnioskowanie jest zastępowanie udziałów rynkowych terapii wenetoklaksem z rytuksymabem – im więcej udziałów rynkowych VEN + R zostanie zastąpionych przez AKA, tym wyższe oszczędności płatnika. Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet zwraca uwagę niepewność dotycząca prognozowanej struktury rynkowej.*

### *Główne argumenty decyzji*

- *pozytywne rekomendacje kliniczne w leczeniu CLL*
- *porównywalna skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa z ibrutynibem.*

### **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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.37.2023; „Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)«”; data ukończenia opracowania: 17.10.2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 177/2023 z dnia 30 października 2023 roku  
o projekcie programu „Regionalny program rehabilitacji osób  
z zaburzeniami i chorobami psychicznymi, w tym depresją na lata  
2024-2027” realizowany przez województwo śląskie

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje „Regionalny program rehabilitacji osób z zaburzeniami i chorobami psychicznymi, w tym depresją na lata 2024-2027” realizowany przez województwo śląskie.*

#### **Uzasadnienie**

*Opiniowany projekt dotyczy rehabilitacji osób z zaburzeniami nastroju i zaburzeniami nerwicowymi, związanymi ze stresem i pod postacią somatyczną. Okres realizacji programu został wyznaczony na lata 2024-2027. Opiniowany projekt jest zbieżny z celem Narodowego Programu Zdrowia (NPZ) na lata 2021- 2025 : „promocja zdrowia psychicznego” oraz Strategią Zdrowa Przyszłość Ramy Strategiczne Rozwoju Systemu Ochrony Zdrowia na lata 2021-2027, z perspektywą do 2030 r., a także odnosi się do projektu Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2023-2030. Wnioskodawca przedstawił dane statystyczne dot. zaburzeń psychicznych i depresji oraz ich definicje. Odniesiono się do kwestii objawów, czynników ryzyka oraz metod leczenia.*

*Działania realizowane w ramach programu skierowane będą do mieszkańców województwa śląskiego w wieku powyżej 18 r.ż. aktywnych zawodowo, wymagających rehabilitacji medycznej w celu powrotu na rynek pracy bądź utrzymania zatrudnienia, dotknięci problemem najbardziej rozpowszechnionych chorób i zaburzeń psychicznych (ok 2,6 tys. osób, co stanowi ok. 3,7% populacji docelowej).*

*Kryteria włączenia do programu stanowią: wiek: 18-64 lat dla mężczyzn, 18-59 lat dla kobiet, pozostawanie osobą aktywną zawodowo (pracującą lub zarejestrowaną jako osoba bezrobotna); zamieszkiwanie na terenie województwa śląskiego; rozpoznanie w wywiadzie: zaburzenia nerwicowego, związanego ze stresem i pod postacią somatyczną lub zaburzenia nastroju [afektywnego] (wg ICD-10: F30-F39, F40-F48), korzystanie w ciągu 24 miesięcy*

przed zgłoszeniem się do programu z ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w sektorze publicznym (finansowanie NFZ) lub prywatnym w związku z ww. rozpoznaniem (m.in. poradnia zdrowia psychicznego, poradnia psychologiczna, centrum zdrowia psychicznego) – weryfikacja na podstawie przedstawionej przez pacjenta dokumentacji medycznej; wskazania zdrowotne do skorzystania ze świadczeń rehabilitacji leczniczej, stan zdrowia umożliwiający podjęcie rehabilitacji w trybie ambulatoryjnym.

Kryteria wyłączenia do programu stanowią: przeciwwskazania zdrowotne do skorzystania ze świadczeń rehabilitacji w trybie ambulatoryjnym (np. ciężka depresja, zaburzenia psychotyczne, upośledzenie umysłowe); korzystanie w ciągu 6 miesięcy przed zgłoszeniem się do programu ze świadczeń rehabilitacji psychiatrycznej finansowanych ze środków publicznych (przez Urząd Marszałkowski, NFZ, ZUS, KRUS lub PFRON) z powodu ww. jednostek chorobowych (mechanizm zapobiegający podwójnemu finansowaniu świadczeń u danego uczestnika programu, obejmującego kod jednostki chorobowej wg ICD- 10, w związku z którą zgłasza się on do programu).

W ramach PPZ zaplanowano realizację następujących interwencji:

- kampania informacyjna,
- kompleksowa rehabilitacja uczestników, w tym:
  - konsultacja psychiatryczna,
  - dwie konsultacje psychologiczne,
  - indywidualny plan rehabilitacyjny (indywidualne spotkania terapeutyczne, konsultacje specjalistyczne, trening redukcji stresu, warsztaty terapeutyczne),
  - działania edukacyjne.

Cel główny: „uzyskanie poprawy sprawności psychicznej i społecznej, pozwalającej na możliwość podjęcia lub kontynuowania zatrudnienia po zakończeniu działań rehabilitacyjnych, u co najmniej 1 040 uczestników z populacji docelowej kobiet i mężczyzn, dotkniętych problemem chorób i zaburzeń psychicznych, w tym depresji, w wieku od 18 do 59 roku życia w przypadku kobiet oraz od 18 do 64 roku życia w przypadku mężczyzn, aktywnych zawodowo wymagających rehabilitacji medycznej w celu powrotu na rynek pracy bądź utrzymania zatrudnienia, w latach 2024-2027” wydaje się możliwy do zrealizowania ze względu na zaplanowane w projekcie działania. Również 3 cele szczegółowe tj. (1) „uzyskanie poprawy funkcjonowania w obszarze zdrowia psychicznego u co najmniej 20% uczestników programu”, (2) „uzyskanie poprawy funkcjonowania w obszarze czynności życia codziennego u co najmniej 20% uczestników programu”, (3) „uzyskanie lub utrzymanie

wysokiego poziomu wiedzy w zakresie profilaktyki wtórnej zaburzeń i chorób psychicznych oraz zachowań zdrowotnych u co najmniej 60% uczestników programu” wydają się możliwe do zrealizowania ze względu na zaplanowane w projekcie działania kompleksowej rehabilitacji psychiatrycznej.

Proponowane interwencje znajdują się w wytycznych towarzystw naukowych. Programy edukacyjne promujące zdrowie psychiczne oraz nakierowane na tematykę depresji są zalecane przez towarzystwa naukowe (NICE 2019, AAP 2018, EPA 2012). Rekomendacje NICE 2019 wskazują, że przekazywana wiedza powinna być dostosowana do wieku odbiorcy i powinna przedstawiać etiologię, przebieg oraz zasady leczenia depresji, włączając w to informację dotyczącą skutków ubocznych stosowania leków. W odnalezionych rekomendacjach dotyczących osób ze stwierdzonymi zaburzeniami psychicznymi (depresja, PTSD), szczególny nacisk kładzie się na interwencje psychologiczne (NICE 2018, JCPMF 2016, NICE 2009). W brytyjskich rekomendacjach Joint Commissioning Panel for Mental Health w zakresie rehabilitacji osób zaburzeniami psychicznymi, zwrócono uwagę na konieczność wdrażania skoordynowanych działań z zakresu stacjonarnej opieki psychiatrycznej oraz działań w płaszczyźnie społecznej, przy udziale multidyscyplinarnego zespołu specjalistów posiadających fachową wiedzę w celu zaspokojenia złożonych i różnorodnych potrzeb terapeutycznych osób z zaburzeniami psychicznymi (JCPMF 2016).

Realizatorem programu będzie podmiot wyłoniony w drodze konkursu ofert, co pozostaje w zgodzie z zapisami ustawowymi.

W budżecie programu uwzględniono koszty jednostkowe i koszt całkowity. Koszt kompleksowej rehabilitacji jednego uczestnika programu został oszacowany na kwotę 3 378 zł. W ramach kosztów jednostkowych wyszczególniono: 211 zł/os. – konsultacja psychiatryczna; 165 zł/os. – pierwsza konsultacja psychologiczna; 2 770 zł/os. – indywidualny plan rehabilitacji, w tym: 170 zł/spotkanie – indywidualne spotkania terapeutyczne, 165 zł/konsultacja – konsultacje specjalistyczne, 80 zł/spotkanie – trening redukcji stresu, 110 zł/warsztat – warsztaty terapeutyczne; 69 zł/spotkanie – działania edukacyjne; 163 zł/os. – druga konsultacja psychologiczna; 88 056 zł – koszty pośrednie (stanowiące 10% kosztów bezpośrednich). Całkowity koszt realizacji oszacowano na 9 768 616 zł (2024 r. – 1 776 112 zł, 2025 r. – 2 664 168 zł, 2026 r. – 2 664 168 zł, 2027 r. – 1 776 112 zł).

Opiniowany projekt programu ma być współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego w perspektywie finansowej 2021-2027- 85% i 15% ze środków własnych.

### Główne argumenty opinii

*Działania określone w programie zalecane są przez towarzystwa naukowe oraz celami określonymi w Narodowym Programie Zdrowia.*

### Uwaga Rady

*Konieczne jest przedstawienie wyników programu „Regionalny program rehabilitacji osób z zaburzeniami psychicznymi afektywnymi oraz nerwicowymi na lata 2019-2022”.*

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.66.2023 „Regionalny program rehabilitacji osób z zaburzeniami i chorobami psychicznymi, w tym depresją na lata 2024-2027” realizowany przez: Województwo Śląskie; data ukończenia: październik 2023 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy zdrowotne z zakresu zdrowia psychicznego – wspólne podstawy oceny”, luty 2015 r.





Opinia Rady Przejrzystości  
nr 178/2023 z dnia 30 października 2023 roku  
o projekcie programu „Regionalny program polityki zdrowotnej  
dotyczący zwalczania otyłości i przeciwdziałania cukrzycy na lata  
2024-2027” realizowanym przez województwo śląskie

*Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Regionalny program polityki zdrowotnej dotyczący zwalczania otyłości i przeciwdziałania cukrzycy na lata 2024-2027”, realizowanym przez województwo śląskie.*

**Uzasadnienie**

*Głównym celem ocenianego projektu programu jest „zmniejszenie ryzyka powikłań cukrzycowych poprzez wykrycie niezdiagnozowanej wcześniej cukrzycy lub stanu przedcukrzycowego wśród 24% osób z nadwagą lub otyłością z populacji pracujących 30 000 kobiet i mężczyzn, w wieku od 40 do 59 roku życia w przypadku kobiet oraz od 40 do 64 roku życia w przypadku mężczyzn”.*

*Działania realizowane w ramach programu skierowane będą do aktywnych zawodowo mieszkańców województwa śląskiego – kobiet w wieku 40-59 lat i mężczyzn w wieku 40-64 lat. Program jest kierowany do osób z nadwagą lub otyłością, u których stwierdzono przynajmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka cukrzycy typu 2 (cukrzyca występująca w rodzinie, niska aktywność fizyczna, stwierdzenie stanu przedcukrzycowego w poprzednim badaniu, choroba układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, a w przypadku kobiet dodatkowo zespół policystycznych jajników, przebyta cukrzyca ciążowa, urodzenie dziecka o masie ciała >4 kg), najbardziej narażonych na opuszczenie rynku pracy z powodu stanu zdrowia. Kryteria kwalifikacji do programu wykluczają udział w PPZ osób ze zdiagnozowaną już cukrzycą, a także tych, które uczestniczyły w ciągu ostatnich trzech lat w programach profilaktycznych mających na celu zdiagnozowanie lub wykluczenie występowania cukrzycy.*

*Populację docelową oszacowano na ok. 54,55 tys. kobiet oraz 119,53 tys. mężczyzn. Badania przesiewowe w ramach programu obejmą zaś 30 tys. osób. U każdego z uczestników zostanie wykonane pierwsze badanie FPG (ok. 30 tys. osób) oraz drugie badanie FPG lub badanie OGTT. Badanie FPG u połowy uczestników zostanie powtórzone (ok. 15 tys. osób), a połowa uczestników*

zostanie skierowana na badanie OGTT (ok. 15 tys. osób). Konsultacje lekarskie i działania z zakresu profilaktyki wtórnej (edukacyjne, dietetyczne, psychologiczne) obejmą ok. 24% tej populacji, tj. ok. 7 200 osób, czyli osoby, u których zostanie zdiagnozowana cukrzyca lub stan przedcukrzycowy. Część będzie mieć przeciwwskazania do skorzystania z zajęć aktywności fizycznej, wobec czego działania z zakresu profilaktyki wtórnej zaplanowano wobec 90% uczestników (ok. 6 480 osób). W razie, gdy z zajęć skorzysta mniejszy odsetek uczestników, pozostała nadwyżka w budżecie zostanie wykorzystana na zwiększenie liczby uczestników programu.

W ramach programu zaplanowano: kwalifikującą wizytę pielęgniarską (obejmującą wywiad z pacjentem, pomiar wzrostu i masy ciała oraz klasyfikację według BMI, pomiar obwodu pasa oraz rozpoznanie/wykluczenie występowania otyłości trzewnej, wypełnienie karty uczestnika programu, ocenę ryzyka cukrzycy typu 2 lub stanu przedcukrzycowego, przekazanie materiału edukacyjnego na temat konieczności normalizacji masy ciała i podejmowania odpowiedniej aktywności fizycznej, skierowanie na badanie FPG albo stwierdzenie braku przeciwwskazań do udziału w programie, a także uzyskanie od pacjenta niezbędnych oświadczeń oraz zgody na udział w programie), badanie FPG (oznaczenie glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej) i w zależności od jego wyniku badanie OGTT (doustny test obciążenia glukozą), konsultację lekarską, działania edukacyjne (3 spotkania trwające po 45 minut, w zespołach maksymalnie 10-osobowych, prowadzone kolejno przez lekarza, pielęgniarkę, edukatora diabetologicznego, dietetyka lub specjalistę zdrowia publicznego/dietetyka/psychologa), poradę psychologiczną, pierwszą konsultację dietetyczną, indywidualny 28-dniowy jadłospis, zajęcia aktywności fizycznej (dofinansowanie 8 zajęć aktywności fizycznej na zasadzie zwrotu poniesionych kosztów), drugą konsultację dietetyczną.

Dodatkowo, realizator będzie zobowiązany przeprowadzić spotkania organizacyjne, skierowane do personelu medycznego, który będzie miał kontakt z uczestnikami, co obejmować będzie co najmniej 4 godziny edukacyjne.

Planowane koszty całkowite programu wynoszą 12 537 228 zł. Program będzie finansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego (85%). Pozostałe 15% będzie finansowane ze środków budżetu Państwa oraz wkładu własnego beneficjenta. W razie braku możliwości finansowania ze środków unijnych, program zostanie sfinansowany ze środków województwa oraz środków NFZ.

Odnalezione wytyczne nie zalecają badań przesiewowych w kierunku cukrzycy dla całej populacji. Populację docelową działań profilaktycznych powinny stanowić osoby z grupy ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Prowadzenie badań przesiewowych jest zasadne, ponieważ u większości chorych nie występują objawy hiperglikemii. W odnalezionych rekomendacjach zaleca się realizację interwencji nacelowanych na modyfikację stylu życia, w tym w zakresie

zwiększenia poziomu aktywności fizycznej. W ramach działań profilaktycznych zaleca się też realizowanie szeroko pojętych działań edukacyjnych, skupionych na uświadamianiu pacjenta o ryzyku zdrowotnym związanym z cukrzycą typu 2.

Projekt programu zawiera działania dostępne dla pacjentów jako świadczenia gwarantowane, w tym finansowane w ramach POZ badanie oznaczenia glikemii na czczo oraz doustny test obciążenia glukozą. Z kolei porada specjalistyczna z zakresu diabetologii znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS, a na terenie województwa śląskiego funkcjonują 94 podmioty świadczące usługi z zakresu diabetologii. Ponadto, rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. wprowadzono opiekę koordynowaną w POZ w zakresie diagnostyki i leczenia cukrzycy. Świadczenie to obejmuje: poradę kompleksową, badania diagnostyczne, konsultacje specjalistyczne, porady edukacyjne oraz konsultacje dietetyczne. Na terenie województwa śląskiego funkcjonuje 173 świadczeniodawców udzielających tego typu świadczeń.

#### Uwaga Rady:

- Istotną część interwencji przewidzianych w projekcie PPZ powiela świadczenia gwarantowane dostępne w ramach POZ i AOS. Od 1 października 2022 r. działania związane z profilaktyką, diagnozowaniem, leczeniem i edukacją pacjentów w zakresie cukrzycy można realizować w ramach modelu opieki koordynowanej, w oparciu o umowy zawierane między NFZ a placówkami podstawowej opieki zdrowotnej.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.67.2023 „Regionalny program polityki zdrowotnej dotyczący zwalczania otyłości i przeciwdziałania cukrzycy na lata 2024-2027” realizowany przez: Województwo Śląskie; data ukończenia: październik 2023 oraz raportu nr: OT.434.1.2021 „Program profilaktyki cukrzycy typu 2” ze stycznia 2021 r.