



BP.401.51.2024.PP

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 1/2025
w dniu 7 stycznia 2025 roku
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:04.

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

1. Małgorzata Bała
2. Katarzyna Galas
3. Maciej Karaszewski
4. Marcin Kołakowski
5. Marcin Lipowski
6. Tomasz Młynarski
7. Tomasz Pasierski
8. Jacek Rubik
9. Małgorzata Sznitowska

Nieobecni Członkowie Rady:

1. Ewa Obuchowicz

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia dot. przesiewowego badania cytologicznego (cytologia klasyczna) z wykazu świadczeń gwarantowanych.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprung; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia,

w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.

6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Attentin (dextroamphetamine) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).
7. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „»NASTROIMY ŁÓDZKIE« - program dotyczący zaburzeń nastroju oraz zaburzeń nerwicowych, związanych ze stresem i pod postacią somatyczną” (województwo łódzkie).
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „Kompleksowy program przeciwdziałania nadwadze i otyłości u dzieci i młodzieży w województwie pomorskim”.
9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „Od-Waga – Kompleksowe leczenie nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży” (m. Radom).
10. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej kabozantynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”.
11. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej colistimethatum natricum we wskazaniu: zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza.
12. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej itraconazolom we wskazaniu: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.
13. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada zdecydowała o zmianie kolejności omawiania tematów i jednogłośnie (9 głosów „za”) przyjęła zmieniony porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca.

4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Attentin (dextroamphetamine) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).
6. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „NASTROIMY ŁÓDZKIE” program dotyczący zaburzeń nastroju oraz zaburzeń nerwicowych, związanych ze stresem i pod postacią somatyczną (województwo łódzkie).
7. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „Kompleksowy program przeciwdziałania nadwadze i otyłości u dzieci i młodzieży w województwie pomorskim”.
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „Od-Waga – kompleksowe leczenie nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży” (m. Radom).
9. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej kabozantynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”.
10. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej colistimethatum natricum we wskazaniu: zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza.
11. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej itraconazolom we wskazaniu: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.
12. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia dot. przesiewowego badania cytologicznego (cytologia klasyczna) z wykazu świadczeń gwarantowanych.
13. Zakończenie posiedzenia.

Małgorzata Bała zgłosiła konflikt interesów dot. tematu Attentin, w związku z czym Rada podjęła decyzję, że podczas głosowania w ww. zakresie jej głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Marcin Lipowski zgłosił konflikt interesów dot. technologii lekowej Forxiga, w związku z czym Rada podjęła decyzję, że podczas głosowania w ww. zakresie jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Tomasz Pasierski zgłosił konflikt interesów dot. technologii lekowej Forxiga, w związku z czym Rada podjęła decyzję, że podczas głosowania w ww. zakresie jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Maciej Karaszewski zgłosił konflikt interesów w temacie dot. przesiewowego badania cytologicznego (cytologia klasyczna), w związku z czym Rada podjęła decyzję, że podczas głosowania w ww. zakresie jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dot. oceny leku Alecensa (alektynib).

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Małgorzata Sznitowska, Tomasz Pasierski, Małgorzata Bała i Marcin Kołakowski.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Małgorzata Sznitowska, a doprecyzowali go: Małgorzata Sznitowska, Maciej Karaszewski, Tomasz Pasierski i Marcin Kołakowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji przedstawił kluczowe dane dot. oceny leku Forxiga (dapagliflozinum).

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Małgorzata Bała, Tomasz Pasierski i Maciej Karaszewski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach „wstrzymujących”, z uwagi na konflikt interesów, (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje dot. importu docelowego produktów leczniczych zawierających cholestyraminę.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Marcin Kołakowski i Małgorzata Sznitowska.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Kołakowski.

Projekt uchwały doprecyzowali: Tomasz Pasierski i Marcin Kołakowski.

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

Ad. 5. Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. importu docelowego produktu leczniczego Attentin (dextroamphetamine).

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Małgorzata Sznitowska, Maciej Karaszewski i Tomasz Pasierski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Kołakowski, a doprecyzował go Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „wstrzymującym”, z uwagi na konflikt interesów”, (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analitik Agencji streścił projekt programu polityki zdrowotnej „NASTROIMY ŁÓDZKIE”, a projekt opinii przedstawił Marcin Lipowski.

W dyskusji głos zabrali: Małgorzata Sznitowska i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analitik Agencji przedstawił prezentację o programie przeciwdziałania nadwadze i otyłości w województwie pomorskim, a projekt opinii przedstawił Marcin Lipowski.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w wyniku dyskusji, w której uczestniczyli: Marcin Lipowski, Małgorzata Bała i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analitik Agencji zaprezentował najważniejsze elementy dot. programu polityki zdrowotnej m. Radom w zakresie leczenia nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży, a projekt opinii przedstawił Tomasz Młynarski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Małgorzata Bała przedstawiła projekt opinii dotyczący substancji czynnej kabozantynib we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Jacek Rubik przedstawił projekt opinii dotyczący substancji czynnej colistimethatum natricum we wskazaniach pozarejestacyjnych.

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

Ad 11. Jacek Rubik przedstawił projekt opinii dotyczący substancji czynnej itraconazolium we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 12. Analitik Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dot. usunięcia przesiewowego badania cytologicznego (cytologia klasyczna) z wykazu świadczeń gwarantowanych.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Katarzyna Galas, Tomasz Pasierski i Jacek Rubik.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Katarzyna Galas.

Głos w dyskusji zabrali Tomasz Pasierski i Katarzyna Galas, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „wstrzymującym”, z uwagi na konflikt interesów” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 13. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:11.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 1/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu
lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), 224 kaps. twarde à 150 mg, GTIN 05902768001143, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak płuca jest chorobą niejednorodną. Jednym z najczęstszych (80-85%) jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). W 2020 roku rozpoznano w Polsce blisko 30 tys. nowych przypadków raka płuca, co stanowiło ponad 14% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów złośliwych. Całkowita liczba zgonów z powodu raka płuca wyniosła w 2020 roku 27 444 (23%). Przewiduje się, że w 2029 roku odnotowanych zostanie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe płuc. Około 40-46% pacjentów cierpi na nawrót raka w ciągu pierwszych 5 lat od wstępnej diagnozy, a tylko 60-73% pozostaje przy życiu po 5 latach.

Badania genetyczne wykazują, że rearanżacja chromosomów w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) to kluczowy czynnik w podgrupie pacjentów z NDRP, a szczególnie dotyczy to młodszych pacjentów, niepalących lub mało palących. Rearanżacja genu ALK występuje u ok. 3 do 5 proc. pacjentów z przerzutowym NDRP. U tych pacjentów nie jest rekomendowana immunoterapia, a chemioterapia adiuwantowa, po usunięciu nowotworu, zapewnia ograniczone korzyści.

Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK. W roku 2017 został dopuszczony do obrotu przez EMA ze wskazaniem: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, wcześniej leczonych kryzotylinibem. W czerwcu 2024 r. rozszerzono wskazanie: w leczeniu

adjuwantowym po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których występuje duże ryzyko wznowy.

Produkt leczniczy Alecensa w roku 2018 uzyskał pozytywną rekomendację Rady w ramach dwóch wniosków refundacyjnych: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) - I linia oraz III linia, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny (CHT; cisplatyna/karboplatyna z winorelbiną, gemcytabiną lub pemetreksedem). Ze względu na różnice w kryteriach kwalifikacji w zakresie obecności rearanżacji genu ALK i mutacji genu EGFR terapie adiuwantowe atezolizumabem i ozymertynibem, finansowane w ramach przedmiotowego programu lekowego, nie są technologiami alternatywnymi dla wnioskowanego leku.

Dowody naukowe

Do analizy klinicznej włączono jedno otwarte, wielośrodkowe RCT o akronimie ALINA (NCT03456076; Wu 2024, ab. konf.: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024 i Barlesi 2023 oraz EPAR 2024) porównujące Alecensa (ALE – 130 chorych) z wybranym komparatorem – z dwulekowymi schematami chemioterapii opartymi na platynie (CHT) w zakresie leczenia adjuwantowego chorych na ALK-dodatniego NDRP po całkowitej resekcji [stopień zaawansowania IB (guz \geq 4 cm) do IIIA w klasyfikacji TNM v.7].

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od choroby DFS, mediana w grupie leczonej ALE nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wyniosła ok. 41 miesięcy. W grupie leczonej ALE odnotowano o 76% niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym czasie niż w grupie kontrolnej CHT. Zarówno 2-letni, jak i 3-letni wskaźnik DFS był wyższy w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 93,6% vs 63,7% oraz 88,7% vs 54%). Wyniki są istotne klinicznie.

Dla drugorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS), wyniki dla populacji badanej były niedojrzałe oraz charakteryzowały się niskim stosunkiem zdarzeń (zgonów) do liczby pacjentów (łącznie 6 zgonów, 2 w grupie ALE i 4 w grupie CHT).

Analiza eksploracyjna w zakresie przeżycia bez choroby w obrębie OUN wykazała klinicznie istotne wydłużenie przeżycia w przypadku pacjentów w grupie ALE. Podobnie jak w przypadku OS i DFS mediana nie została osiągnięta, natomiast 2-letnie i 3-letnie wskaźniki CNS DFS były wyższe w populacji leczonej ALE.

W perspektywie długofalowej, podczas aktywnego leczenia ALE odnotowano ogólną poprawę wyników do 96 tyg. w zakresie wymiaru fizycznego (PCS) oraz mentalnego (MCS) pacjentów.

ALE charakteryzował się dobrą tolerancją i profilem bezpieczeństwa. Pomimo dłuższego czasu leczenia w grupie ALE vs CHT, dla większości ogólnych kategorii

AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Wśród najczęściej zgłaszanych AEs ($\geq 15\%$ chorych) odnotowano m.in.: podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej, zaparcia, podwyższoną aktywność AspAT i ALAT, podwyższone stężenie bilirubiny, podwyższoną aktywność ALP, COVID i bóle mięśniowe. Z kolei, wśród leczonych ALE istotnie rzadziej niż w grupie CHT występowały: nudności, spadek apetytu, wymioty, obniżenie liczby leukocytów i neutrofilów oraz neutropenia. Niedokrwistość występowała często zarówno w grupie ALE, jak i CHT.

Wyniki dla podgrupy pacjentów ras innych niż azjatycka były spójne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania.

W dn. 6.06.2024 EMA wydała decyzję, co do rozszerzenia wskazań do leczenia ALE o wnioskowane wskazanie. W związku z tą niedawną zmianą większość wytycznych praktyki klinicznej nadal nie uwzględnia ocenianej terapii jako leczenia rekomendowanego. Jedynie najnowsze wytyczne NCCN 2024 v.11 (10.2024) wskazują alektynib wśród zalecanych terapii systemowych po całkowitej resekcji NDRP w stadium II-IIIa, stadium IIIB (T3, N2), pod warunkiem ustalenia rearanżacji genu ALK.

Problem ekonomiczny

Liczebność populacji docelowej dla leku Alecensa, uwzględniającą wnioskowane wskazanie, i zakwalifikowanych do programu, określono na ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji, oraz ok. [redacted] w drugim roku.

Wnioskodawca przedstawił dowody na wyższość wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami. Stosowanie ALE w miejsce CHT jako leczenia adjuwantowego jest droższe i generuje więcej QALY. Oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu użyteczności kosztowej. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Zgodnie z oszacowaniami objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa spowoduje w wariantcie bez RSS wzrost wydatków NFZ o 3,56 mln zł w I roku i o 13,71 mln w II roku refundacji.

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest mniej korzystny dla płatnika niż aktualnie obowiązujący w innych wskazaniach dla tego leku. Powinno to zostać co najmniej zrównane.

Główne argumenty decyzji

- w porównaniu z alternatywną terapią – chemioterapią adjuwantową - udowodniona większa skuteczność kliniczna, z mniejszym ryzykiem nawrotu choroby i opóźnieniem przerzutów do mózgu;
- lek charakteryzuje się dobrą tolerancją i dobrym profilem bezpieczeństwa;
- pomimo krótkiego okresu czasu od wprowadzenia wnioskowanego wskazania, lek został już uwzględniony w wytycznych NCCN.

Uwaga Rady

Pozytywna rekomendacja powinna być uwarunkowana zrównaniem instrumentu dzielenia ryzyka, co pozwoli na zmniejszenie wydatków płatnika.

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 2024 r., poz. 930 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.60.2024 „Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)«”; data ukończenia: 16.12.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 2/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu
dot. przewlekłej niewydolności serca

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05909990975884, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go z odpłatnością 30%.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy modyfikacji i rozszerzenia aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny o chorych z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) powyżej 50%. Wnioskowane wskazanie to: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥ 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Należy podkreślić, że w podobnym wskazaniu była oceniana empagliflozyna.

Dowody naukowe

Kluczowe wyniki badania DELIVER

Zastosowanie DAPA w porównaniu z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2,3 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) o 18%. Szansa wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego była istotnie statystycznie mniejsza w grupie DAPA w porównaniu z grupą placebo o 19%.

Na podstawie głównej publikacji Solomon 2022 dla badania DELIVER, zgodnie z wynikami analizy efekty zastosowania DAPA były istotne statystycznie na korzyść leku w zarówno w grupie LVEF 50-59% jak i LVEF $\geq 60\%$, redukcja ryzyka wystąpienia punktu końcowego wyniosła odpowiednio HR=0,79 [95%CI: 0,65; 0,97]; HR=0,78 [95%CI: 0,62; 0,98]. Wynik dla populacji łącznej LVEF $>50\%$ wnioskodawca wskazał na podstawie przeglądu systematycznego Lou 2022, gdzie również wskazano istotną różnicę na korzyść dapagliflozyny względem placebo, OR=0,77 (95%CI: 0,66; 0,91), $p < 0,05$.

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono dla pełnej populacji badania (LVEF $>40\%$), szerszej od wnioskowanej. Zastosowanie DAPA w analizowanym okresie obserwacji (mediana 2,3 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w porównaniu z grupą placebo o 21% (HR=0,79, $p < 0,05$). Szansa wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF w populacji stosującej DAPA była istotnie statystycznie mniejsza o 22% w porównaniu z grupą placebo. W wytycznych PTK 2022 i ESC 2021 (europejskie), w populacji pacjentów z HFpEF zalecane jest stosowanie diuretyków oraz podtrzymanie terapii chorób współistniejących. Leki z grupy inhibitorów SGLT2 wymieniane są w kontekście leczenia współistniejącej cukrzycy typu 2. W aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku (oraz PTK sformułowano dodatkowe zalecenie dot. inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna), które są zalecane u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (Klasa: I, Poziom: A). Zgodnie z zalecaniami towarzystw z USA – ACC/AHA/HFSA 2022 i ACC 2023, oprócz diuretyków, które stanowią terapię zalecaną (klasa zaleceń I), wskazuje się, iż w leczeniu HFpEF można rozważyć zastosowanie ARB, MRA oraz ARNI (klasa zaleceń IIb). Inhibitory SGLT2 mogą być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa). W wytycznych praktyki klinicznej ACC 2023 wskazano, aby unikać rutynowego stosowania beta-blokerów w przypadku braku istotnych wskazań do ich zastosowania, a w wytycznych AHA/ACC/HFSA 2022 opisano, że u pacjentów z HFpEF beta-blokery mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z historią zawału serca, objawową chorobą wieńcową (CAD) lub migotaniem przedsionków z szybką reakcją komór. W żadnym z włączonych dokumentów nie formułowano zaleceń dla HFpEF zależnie od klasyfikacji niewydolności serca wg skali NYHA.

Problem ekonomiczny

Technologia jest efektywna kosztowo, ICUR i cena progowa znajduje się znacznie poniżej progu określonego w ustawie. Refundacja leku w poszerzonym wskazaniu spowoduje wzrost populacji korzystającej z tej technologii o ok. 10% w stosunku do aktualnej. Roczny dodatkowy koszt dla płatnika publicznego prawdopodobnie

będzie wynosić od kilku do kilkunastu milionów złotych, jednak szacowanie to jest obarczone niepewnością.

Odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych, zalecających stosowanie dapagliflozyny w analizowanej populacji: NICE 2023, SMC 2023, NCPE 2023, HAS 2023, ZIN 2023, G-BA 2023 i PBAC 2023. Wszystkie rekomendacje wskazują na możliwość zastosowania dapagliflozyny u dorosłych pacjentów z PNS z frakcją wyrzutową >40%.

Główne argumenty decyzji

- 1. Dowody naukowe i wytyczne kliniczne wskazują, że dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia w proponowanej rozszerzonej populacji chorych z niewydolnością serca przynosi korzyści klinicznie.*
- 2. Technologia jest efektywna kosztowo.*
- 3. 7 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych.*

Uwaga Rady

Należy ujednoczyć wskazania refundacyjne dla empagliflozyny i dapagliflozyny. Wyniki badań DELIVER i EMPEROR wskazują, że zarówno empagliflozyna, jak i dapagliflozyna IS redukują ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w porównaniu z placebo zarówno w pełnej populacji badania (>40% LVEF) jak i dla populacji LVEF \geq 50%. W zakresie zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami obydwu badań DAP/EMP w porównaniu z placebo w pełnej populacji badania (wyniki dla populacji dla subpopulacji LVEF \geq 50% w zakresie zgonów są dostępne tylko dla EMP, jednak również nie wykazano IS różnicy).

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 2024 r., poz. 930 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.16.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF>50%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP \geq 300 pg/ml (lub \geq 600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA”, data ukończenia: 27 grudnia 2024 r.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 3/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w wielu
wskazaniach**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną cholestyramina we wskazaniach:*

- *biegunka przewlekła;*
- *choroba Hirschsprunga;*
- *choroba Leśniowskiego-Crohna;*
- *ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;*
- *pierwotna żółciowa marskość wątroby;*
- *pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;*
- *świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego;*
- *wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.*

Za niezasadne Rada uznaje refundowanie w następującym wskazaniu:

- *dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Na podstawie opracowania nr OT.4211.10.2021 Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku dla produktów zawierających cholestyraminę dla wskazań: biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejcego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego, choroba

Hirschsprungą, choroba Leśniowskiego-Crohna, ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią, dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn, pierwotna żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego. Rada uznała jednocześnie za niezasadne wydawanie zgód na refundację leków we wskazaniach: dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana, wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV, świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową.

Dowody naukowe

Biegunka przewlekła;

Odnaleziono 2 publikacje na temat zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia biegunki przewlekłej: ACG 2021 dotyczące leczenia objawów zespołu jelita drażliwego i JGA 2023 dotyczące postępowania w przewlekłej biegunce o różnej etiologii.

W publikacji ACG 2021 nie rekomendowano stosowania substancji z grupy środków wiążących kwasy żółciowe (do której należy cholestyramina) do leczenia zespołu jelita drażliwego z występowaniem biegunki (IBS-D). Z kolei wytyczne JGA 2023 wspomniały jedynie o pozytywnym zastosowaniu cholestyraminy w biegunce chologennej, jednak rekomendacje skupiały się na innych rodzajach biegunek, dla których cholestyramina nie została wymieniona jako opcja leczenia.

Gdy Rada przygotowywała swoje stanowisko w 2021 r wytyczne rekomendowały stosowanie cholestyraminy w terapii biegunki chologennej i u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych (CAG 2020 i BSG 2019).

Choroba Hirschsprungą;

W wytycznych APSA 2024 wskazuje się na możliwość zastosowania cholestyraminy w celu poprawy konsystencji stolca oraz jako środek zapobiegający problemom skórny.

Choroba Leśniowskiego-Crohna;

Żadne z wytycznych po roku 2021 nie odnosiły się do stosowania terapii cholestyraminą lub ogółem substancjami wiążącymi kwasy żółciowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Zgodnie z wytycznymi BSG 2019 i ESPEN 2020 odnalezionymi w ramach poprzedniego raportu zastosowanie cholestyraminy zalecane jest u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita krętego. Natomiast według

kanadyjskich wytycznych CAG 2020 stosowanie substancji wiążących kwasy żółciowe (w tym cholestyraminy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji nie jest rekomendowane.

Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania cholestyraminy bądź grupy substancji wiążących kwasy żółciowe. Podobne wyniki wyszukiwania uzyskano w ramach poprzedniej aktualizacji. Do zastosowania cholestyraminy w przypadku resekcji części jelita cienkiego odniesiono się w wytycznych CAG 2020 i BSH 2019 dotyczących kolejno leczenia biegunki chologennej i postępowania w zapalnej chorobie jelit u dorosłych. W 4 rekomendacjach dotyczących postępowania po resekcji odcinka jelita krętego zidentyfikowanych w 2017 r. cholestyramina była zalecana jako lek przeciwbiegunkowy.

Dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn;

W publikacji CCS 2021 wspomniano, że substancje wiążące kwasy żółciowe są opcją do zastosowania w tym wskazaniu. Z kolei w wytycznych CSH 2021 wskazano, że cholestyramina może być pomocna w leczeniu dyslipidemii.

W 2021 r. tylko jeden dokument wytycznych europejskich odnosił się do możliwości zastosowania cholestyraminy (ESC/EAS 2019) obok statyn, podkreślając, że jej skuteczność potwierdziły badania, wskazujące, że maksymalna dawka cholestyraminy obniża stężenie LDL-C o 18-25%, bez istotnego wpływu na poziom HDL-C.

Odnaleziono przegląd systematyczny Masson 2022 analizujący związek pomiędzy lekami hipolipemizującymi, a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub ciężką pierwotną hipercholesterolemią. Do analizowanego przeglądu włączono 1 RCT – LRC-CPPT 1984 porównujące skuteczność cholestyraminy względem placebo w zakresie obniżenia śmiertelności w chorobach wieńcowych i zawałach serca. Wyniki wykazały, że stosowanie 24 g cholestyraminy dziennie przez średnio 7,4 lat obniża ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca o 19% (wynik istotny statystycznie, $p < 0,001$)

Pierwotna żółciowa marskość wątroby; /pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

W wytycznych europejskich EASL 2022 nie odniesiono się do możliwości zastosowania ocenianej substancji. Z kolei rekomendacje amerykańskie zalecają terapię lekami wiążącymi kwasy żółciowe jako terapię początkową u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.

Odnalezione w poprzedniej aktualizacji 4 dokumenty wytycznych jako postępowanie w zapaleniu dróg żółciowych zalecają stosowanie cholestyraminy w maksymalnej dawce 16 g dziennie. Wytyczne BSG 2018 zwracają uwagę, iż przyjmowanie cholestyraminy w ciąży jest uważane za bezpieczne, chociaż dane w tym zakresie są ograniczone.

Przegląd systematyczny Smith 2023 dotyczący leczenia świądu cholestatycznego w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych oraz badanie obserwacyjne Li 2021 oceniające wpływ cholestyraminy na poziom bilirubiny i zmiany składu i funkcjonalne reakcje mikrobiomu jelitowego.

Świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego;

Odnalezione dokumenty (CSH 2021, AAFP 2022 i EASL 2024) rekomendują zastosowanie cholestyraminy w leczeniu świądu związanego z cholestatyczną chorobą wątroby, według CSH 2021 cholestyramina uznawana jest za lek pierwszego rzutu. Wytyczne europejskie wskazują cholestyraminę jako opcję leczenia świądu, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

W wyniku poprzedniego wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia świądu w przebiegu chorób wątroby: PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BSH 2019, BAD 2018 i BSG 2018. Wszystkie dokumenty rekomendowały stosowanie cholestyraminy w leczeniu świądu towarzyszącemu chorobie cholestatycznej wątroby.

Ponadto w wytycznych zaprezentowanych w ramach poprzedniego raportu (Gunaydin 2018) cholestyramina wymieniana była jako jedna z zalecanych opcji w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej. Wśród innych zalecanych terapii wymieniono m.in. kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyn.

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny Dervout 2022, dotyczący pacjentów ze świądem skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym, opis 2 przypadków Han 2022 z zespołem Alagille'a, publikacje Matarazzo 2022, Molera 2022, Abokandil 2024 i Koukoulioti 2021 dotyczące opisów przypadków pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową, retrospektywną analizę serii przypadków pacjentów z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby Nash 2024 i publikację Biglione 2022 z opisem przypadku pacjentki z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby

Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV

Odnaleziono 3 dokumenty dotyczące postępowania w przebiegu marskości wątroby (BSG 2023, NICE 2023 i AASLD 2021). Wyłącznie w brytyjskich

rekomendacjach BSG 2023 wskazano, że cholestyramina jest opcją leczenia świądu, będącego symptomem chorób wątroby.

W wyniku poprzedniego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów dotyczących postępowania w leczeniu wirusowych zapaleń wątroby typu C, jednak żadne z nich, podobnie jak w 2017 r., nie odnosiły się do zastosowania cholestyraminy.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 r. wydano łącznie 88 zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę dla 75 pacjentów w analizowanych wskazaniach.

Kwota refundacji za opakowania sprowadzone w 2023 r. wyniosła 63 057,09 zł (przy uwzględnieniu marż detalicznych obowiązujących do 31 grudnia 2024 r.). Dane z poprzednich lat sugerują, że kwota ta nie ulegnie wzrostowi w kolejnych latach.

Główne argumenty decyzji

- koszty akceptowalne dla płatnika publicznego oraz relatywnie mała populacja pacjentów wymagających zastosowania tej technologii medycznej;
- brak refundowanych terapii będących alternatywą dla cholestyraminy;
- w przypadku wskazania dyslipidemia przy złej tolerancji statyn są już refundowane inne skuteczne leki.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.22.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.10.2021) „Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille’a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV”; data ukończenia: 2 stycznia 2025 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 4/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
lecniczego *Attentin* (dextroamphetamine) we wskazaniu: zespół
nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego *Attentin* (dextroamphetamine), tabletki 20 mg, we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

ADHD charakteryzuje się trwałymi (przynajmniej 6 mies.) wzorami zaburzeń uwagi bądź też nadruchliwości–impulsywności mającymi bezpośredni negatywny wpływ na funkcjonowanie edukacyjne, zawodowe lub społeczne. Znaczące objawy nieuwagi bądź też nadruchliwości–impulsywności są obecne przed 12 r.ż. typowo we wczesnym lub środkowym dzieciństwie, chociaż u niektórych pacjentów mogą później osiągnąć znaczenie kliniczne. Nasilenie nieuwagi i nadruchliwości–impulsywności przekracza granice normalnej zmienności typowej dla danego wieku i poziomu rozwoju. Nieuwaga odnosi się do: znaczących trudności w utrzymaniu uwagi na zadaniach, które nie dostarczają wysokiego poziomu stymulacji ani nie są związane z częstymi nagrodami, rozpraszalności i problemów z organizacją. Nadruchliwość odnosi się nadmiernej aktywności ruchowej oraz trudności w pozostawaniu w spokoju, najbardziej wyraźnych w ustrukturyzowanych sytuacjach wymagających samokontroli zachowania. Impulsywność to skłonność do działania bezpośrednio w odpowiedzi na bodziec bez odroczenia lub uwzględnienia zagrożeń i konsekwencji. Nasilenie i specyficzne objawy nieuwagi i nadruchliwości–impulsywności różnią się między poszczególnymi osobami i zmieniają się w czasie rozwoju. Aby postawić diagnozę objawy nieuwagi i nadruchliwości–impulsywności, muszą być obecne w różnych sytuacjach lub środowiskach (np. dom, szkoła, praca, kontakty towarzyskie), zmiennie w zależności od ustrukturyzowania i wymogów środowiska. Objawów nie da się lepiej wyjaśnić innym zaburzeniem psychicznym lub neurorozwojowym i nie są następstwem stosowania substancji lub leków.

Dowody naukowe

Przeanalizowano łącznie 6 dokumentów opublikowanych od 2020 r., w których opisano możliwe do zastosowania sposoby leczenia ADHD (PTP 2024, CBH 2024, CBT 2023, RCPsych 2023, AADPA 2022 oraz CADDRA 2020). W wytycznych PTP 2024 opisano psychostymulanty - metylofenidat i pochodne amfetaminy, w tym dekstroamfetaminę, jako podstawową grupę leków w terapii ADHD u dorosłych. W wytycznych CBH 2024 wskazano, że krótko działająca amfetamina/dekstroamfetamina i dekstroamfetamina są zatwierdzone przez FDA do leczenia ADHD u dzieci w wieku od trzech lat, natomiast AAP nie zaleca amfetamin jako leków pierwszego rzutu w leczeniu ADHD w tej populacji. U pacjentów w wieku od 6 do 18 lat należy przepisywać zatwierdzone przez FDA leki na ADHD. W wytycznych CBT 2023 wskazano, że zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/młodzieży z ADHD od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. W wytycznych RCPsych 2023 wskazano, że dekstroamfetaminę można stosować jako alternatywę dla lisdeksamfetaminy w leczeniu dorosłych pacjentów z ADHD. Wskazano, że dekstroamfetamina może być stosowana w drugiej linii leczenia u pacjentów z dobrą odpowiedzią na lisdeksamfetaminę, ale nie tolerujących działań niepożądanych wynikających z jej stosowania (takich jak bezsenność). W wytycznych AADPA 2022 wskazano dekstroamfetaminę jako jedną z substancji, które powinny być proponowane jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie, u dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat), a także u osób dorosłych (w wieku od 18 lat i powyżej). W wytycznych CADDRA 2020 nie przedstawiono bezpośrednich zaleceń do stosowania dekstroamfetaminy, natomiast wskazano długodziałające psychostymulanty, w tym substancje z grupy amfetamin, jako leczenie pierwszej linii. łącznie 6 dokumentów opublikowanych od 2020 r., w których opisano możliwe do zastosowania sposoby leczenia ADHD (PTP 2024, CBH 2024, CBT 2023, RCPsych 2023, AADPA 2022 oraz CADDRA 2020). W wytycznych PTP 2024 opisano psychostymulanty - metylofenidat i pochodne amfetaminy, w tym dekstroamfetaminę, jako podstawową grupę leków w terapii ADHD u dorosłych. W wytycznych CBH 2024 wskazano, że krótko działająca amfetamina/dekstroamfetamina i dekstroamfetamina są zatwierdzone przez FDA do leczenia ADHD u dzieci w wieku od trzech lat, natomiast AAP nie zaleca amfetamin jako leków pierwszego rzutu w leczeniu ADHD w tej populacji. U pacjentów w wieku od 6 do 18 lat należy przepisywać zatwierdzone przez FDA leki na ADHD. W wytycznych CBT 2023 wskazano, że zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/młodzieży z ADHD od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. W wytycznych RCPsych 2023 wskazano, że dekstroamfetaminę można stosować jako alternatywę dla lisdeksamfetaminy w leczeniu dorosłych pacjentów z ADHD. Wskazano, że dekstroamfetamina może być stosowana w drugiej linii leczenia u pacjentów z dobrą odpowiedzią

na lisdeksamfetaminę, ale nie tolerujących działań niepożądanych wynikających z jej stosowania (takich jak bezsenność). W wytycznych AADPA 2022 wskazano dekstroamfetaminę jako jedną z substancji, które powinny być proponowane jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie, u dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat), a także u osób dorosłych (w wieku od 18 lat i powyżej). W wytycznych CADDRA 2020 nie przedstawiono bezpośrednich zaleceń do stosowania dekstroamfetaminy, natomiast wskazano długodziałające psychostymulanty, w tym substancje z grupy amfetamin, jako leczenie pierwszej linii.

Problem ekonomiczny

Przyjęto dla potrzeb tego stanowiska, że cena dla opakowania 30 tabletek wynosi $166,73 * 4,273 = 712,44$ PLN (zgodnie z kursem NBP aktualnym na dzień 01.01.2025 r., Tabela nr 252/A/NBP/2024 z dnia 2024-12-31).

W leczeniu ADHD na jednego pacjenta przypada 12,175 opakowania leku *Attentin* na rok terapii.

Koszt refundacji na jednego pacjenta wyniesie 8673,92 PLN.

W związku z niewskazaniem w zleceniu MZ żadnych ograniczeń liczebności wnioskowanej populacji, poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu uwzględniającego liczebność populacji obliczonej na podstawie danych epidemiologicznych.

Populację oszacowano na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem F90.0 – Zaburzenie aktywności i uwagi. W oparciu o bazę danych SWIAD wykorzystano dane z lat 2019-2023, a następnie wykorzystano funkcję wypełnienia serii danych w programie Excel i określono wielkość populacji w 2024 r. oraz wpływ finansowania leku we wnioskowanym trybie na budżet płatnika publicznego. Koszt refundacji przy populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rozpoznaniem F90.0 (29 735 pacjentów) wynosi prawie 258 mln PLN na rok.

Główny argument decyzji

Przedmiotowy produkt w ocenie Rady powinien posiadać szczegółowo określone kryteria tak grupy docelowej jak i wskazań, bo w obecnym kształcie przyznanie refundacji mogłoby narazić płatnika publicznego na poważne wydatki, które nie znajdują uzasadnienia, gdyż dostępne są alternatywne technologie.

Uwaga Rady

Rada jest zdania, że lek powinien być dopuszczony do obrotu w RP i oceniany w ramach wniosku refundacyjnego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.33.2024 „Attentin (dextroamphetamine) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)”; data ukończenia: 2 stycznia 2025 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 1/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
o projekcie programu „»NASTROIMY ŁÓDZKIE« program dotyczący
zaburzeń nastroju oraz zaburzeń nerwicowych, związanych
ze stresem i pod postacią somatyczną” (woj. łódzkie)

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „»NASTROIMY ŁÓDZKIE« program dotyczący zaburzeń nastroju oraz zaburzeń nerwicowych, związanych ze stresem i pod postacią somatyczną” (woj. łódzkie), pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Oceniany projekt PPZ odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego, jakim są zaburzenia nastroju oraz zaburzenia nerwicowe w populacji osób dorosłych. Opiniowany projekt jest zbieżny z celem Narodowego Programu Zdrowia (NPZ) na lata 2021-2025: „promocja zdrowia psychicznego”, a także odnosi się do Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2023-2030.

W 2018 roku AOTMiT opiniowała już podobny projekt programu, który otrzymała od województwa łódzkiego. Wówczas Prezes Agencji wydał opinię pozytywną warunkowo nr 219/2018 z dnia 19 listopada 2018 r. Wnioskodawca przestał do Agencji raport końcowy z realizacji poprzedniej edycji programu, w którym podkreślono, że wartości mierników efektywności, tzn. efektów zdrowotnych i rezultatu związanego z aktywnością zawodową, zostały osiągnięte w stopniu przewyższającym założenia.

W obecnie ocenianej, drugiej edycji programu wprowadzono częściowo zmiany i uaktualnienia względem wersji poprzedniej, dotyczące m.in. celów i mierników efektywności (m.in. wskazano uzasadnienie dla podanych wartości docelowych), populacji docelowej, kryteriów włączenia i wyłączenia, warunków organizacji programu, monitorowania i ewaluacji, a także zaktualizowano koszty. Ponadto, uwzględniono wszystkie uwagi zawarte w opinii Prezesa Agencji z dnia 19 listopada 2018 r.

Głównym założeniem programu jest „powrót do sprawności psychicznej, umożliwiającej wydłużenie aktywności zawodowej lub podjęcie pracy, co najmniej 60% wśród 5 294 mieszkańców z województwa łódzkiego (pracujących lub bezrobotnych zarejestrowanych), z zaburzeniami nastroju,

zaburzeniami nerwicowymi, związanymi ze stresem i pod postacią somatyczną, uczestniczących w programie w latach 2024-2029”. Program skierowany będzie do mieszkańców województwa łódzkiego – będących osobami pracującymi narażonymi na opuszczenie rynku pracy z powodu czynników zdrowotnych lub będących bezrobotnymi zarejestrowanymi, potrzebującymi świadczeń rehabilitacyjnych w celu podjęcia lub powrotu do zatrudnienia – spełniających jednocześnie kryteria włączenia. Biorąc pod uwagę wielkość kwoty przewidzianej na planowane interwencje oraz ograniczenia budżetowe przyjęto, że wielkość populacji kwalifikującej się do programu to 5 294 osoby, tj. 5% z 105 873 osób korzystających ze świadczeń opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień.

W ramach programu planowane jest przeprowadzenie następujących działań: kwalifikacja formalna do programu; krok I – porada psychiatryczno-diagnostyczna; krok II – porada psychologiczno-diagnostyczna; krok III – terapie: grupowy trening umiejętności w terapii dialektyczno-behawioralnej, indywidualne spotkania z psychologiem/psychoterapeutą, terapia grupowa; krok IV – treningi: trening redukcji stresu – grupowy oraz trening relaksacyjny – grupowy; krok V – wizyta końcowa.

Projekt programu zawiera opis etapów i podejmowanych działań. W projekcie przedstawiono informacje nt. warunków dotyczących personelu, wyposażenia i warunków lokalowych. Realizatorem programu będzie podmiot, wyłoniony w drodze konkursu ofert, co pozostaje w zgodzie z zapisami ustawowymi. Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji.

Koszt całkowity programu oszacowany został na 55 752 193,20 zł. Program finansowany będzie w 85% ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego Plus. Pozostałe środki będą dofinansowane z budżetu państwa – 5% oraz z wkładu własnego Beneficjenta – 10%.

Wnioskodawca podkreślił potrzebę realizacji kolejnej edycji programu. Odnosząc się do edycji poprzedniej, podkreślono, że uzyskane w programie wyniki, szczególnie efekty realizacji, stanowią argument dotyczący skuteczności tego rodzaju interwencji i potrzeby realizacji kolejnych programów polityki zdrowotnej w zakresie zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. Przywołano także pozytywne wyniki kontroli NIK, którą objęta została wcześniejsza edycja programu realizowanego w województwie łódzkim.

Uwagi Rady:

- Należy przedstawić miernik efektywności dla celu głównego.
- Doprecyzowania wymaga pojęcie „jakości życia w obszarze psychologicznym” w ramach celu szczegółowego nr 1.

- *Cel szczegółowy nr 3 wymaga poprawienia, ponieważ „uzyskanie poprawy stanu psychicznego” stanowi częściowe powielenie celu głównego zakładającego „powrót do sprawności psychicznej”.*
- *Jedno z dwóch założeń celu szczegółowego nr 4, tj. „zwiększenie świadomości na temat własnej choroby” jest sformułowane nieprawidłowo, ponieważ świadomość jest niemierzalna.*
- *Miernik efektywności nr 5 wymaga poprawienia – powinien odnosić się do wzrostu wiedzy.*
- *Do projektu należy dołączyć wzór testu wiedzy.*
- *Załączona ankieta satysfakcji zawiera pytanie dotyczące oceny wzrostu wiedzy uczestników, które ma charakter wyłącznie deklaracyjny.*
- *Ankieta satysfakcji powinna zawierać pytania odnoszące się do oceny jakości poszczególnych działań uwzględnionych w programie.*

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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.88.2024 „NASTROIMY ŁÓDZKIE” program dotyczący zaburzeń nastroju oraz zaburzeń nerwicowych, związanych ze stresem i pod postacią somatyczną” realizowany przez: Województwo łódzkie, Warszawa, grudzień 2024 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy zdrowotne z zakresu zdrowia psychicznego – wspólne podstawy oceny” (luty 2015 r.) i Raportu nr: OT.431.25.2023 do PPZ pn. „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki zaburzeń depresyjnych dla osób po 60 roku życia z województwa mazowieckiego” (lipiec, 2023 r.).



Opinia Rady Przejrzystości
nr 2/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
o projekcie programu „Kompleksowy program przeciwdziałania nadwadze i otyłości u dzieci i młodzieży w województwie pomorskim”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Kompleksowy program przeciwdziałania nadwadze i otyłości u dzieci i młodzieży w województwie pomorskim”.

Uzasadnienie

Oceniany projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest nadwaga i otyłość wśród dzieci. W odniesieniu do sytuacji regionalnej w województwie pomorskim, w latach 2018-2020 średnia liczba przypadków otyłości wśród osób w wieku 0-18 lat wynosiła 3 942. Otyłość jest jednym z głównych problemów zdrowotnych w regionie.

Głównym założeniem projektu programu jest zmniejszenie o 2 punkty procentowe częstości występowania nadwagi i otyłości w populacji dzieci między 7 a 10 rokiem życia, zamieszkałych na terenie województwa pomorskiego, włączonych do programu przez objęcie dzieci i ich rodzin kompleksową interwencją edukacyjno-zdrowotną.

Populację docelową PPZ będą stanowić dzieci w wieku 7 lat oraz 10 lat mieszkające na terenie województwa pomorskiego. W projekcie wskazano, że program w pierwszej kolejności powinien być kierowany do dzieci z obszarów, na których nie są realizowane programy profilaktyki w zakresie nadwagi i otyłości. Planowane jest osiągnięcie uczestnictwa na poziomie 50% populacji generalnej, co daje około 54 125 dzieci, które wezmą udział w badaniach przesiewowych. Z badań przesiewowych przewiduje się wyłonienie około 7,5% dzieci, które będą wymagały udziału w etapie specjalistycznym programu. Przewiduje się, że około 3 247 dzieci zostanie objętych etapem specjalistycznym.

W programie zaplanowano przeprowadzenie etapu badań przesiewowych [badanie fizykalne (z pełnymi pomiarami antropometrycznymi), analiza składu ciała przy wykorzystaniu bioimpedancji elektrycznej, ocena wydolności fizycznej (Kasch Pulse Recovery Test), pomiary i ocena ciśnienia tętniczego, ocena postawy ciała], etapu opieki specjalistycznej (konsultacje lekarskie, konsultacje psychologiczne, konsultacje dietetyczne, konsultacje ze specjalistą aktywności fizycznej, badania laboratoryjne) oraz działania edukacyjne.

Rekomendacje zalecają realizację interwencji multikomponentowych, mających na celu redukcję masy ciała i wypracowanie odpowiednich nawyków (m.in. żywieniowych i w zakresie aktywności fizycznej), które umożliwią utrzymanie uzyskanych rezultatów. Interwencje te powinny obejmować w sumie minimum 26 godzin kontaktowych (USPSTF 2024, MQIC 2022b, APA 2018, ES 2017, AAFP 2017), co zostało uwzględnione w opiniowanym projekcie PPZ.

Oceniany projekt programu zawiera interwencje, które częściowo powielają świadczenia dostępne w ramach świadczeń gwarantowanych. Kompleksowa ocena stanu zdrowia, obejmująca m.in. ocenę rozwoju fizycznego, w tym pomiary wysokości i masy ciała wraz z określeniem współczynnika masy ciała (BMI), znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu POZ. Porada psychologiczna dla dzieci i młodzieży znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień; jest realizowana w ramach świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych oraz świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej w ramach I poziomu referencyjnego.

Projekt zawiera szczegółowy opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu. W projekcie odniesiono się do wymagań dotyczących personelu, wyposażenia oraz warunków lokalowych, które muszą zostać spełnione w celu realizacji PPZ. Wskazano, że realizator programu zostanie wybrany w drodze konkursu ofert, co jest zgodne z zapisami ustawowymi. Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji.

Całkowity koszt programu został oszacowany na 20 112 000 zł. Program ma zostać sfinansowany w ramach Funduszy Europejskich dla Pomorza na lata 2021-2027. Na realizację programu przeznaczone zostaną środki Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego Plus, w wysokości 17 095 200 zł (85%). Pozostałe 15% będzie finansowane ze środków: budżetu państwa (10%, tj. 2 011 200 zł) oraz wkładu własnego beneficjenta (5%, tj. 1 005 600 zł).

Główne argumenty decyzji:

- W celu głównym nie wskazano uzasadnienia dla przyjętej wartości docelowej.
- Cel szczegółowy nr 3 powinien zostać poprawiony, ponieważ nie odnosi się do efektu zdrowotnego.
- W celach szczegółowych nie wskazano uzasadnień dla podanych wartości docelowych.
- Mierniki efektywności wymagają poprawienia (składają się z kilku odrębnych założeń).
- Wyjaśnienia wymagają nieściśłości dotyczące wieku uczestników programu.

- *Niektóre kwestie uwzględnione w budżecie zostały opisane zdawkowo i wymagają uszczegółowienia.*

Uwaga Rady:

Projekt programu powinien zostać poprawiony i przedstawiony do ponownej oceny.

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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.89.2024 „Kompleksowy program przeciwdziałania nadwadze i otyłości u dzieci i młodzieży w województwie pomorskim” realizowany przez: Województwo Pomorskie, Warszawa, grudzień 2024 oraz Raportu nr OT.423.2.2018 „Profilaktyka nadwagi oraz otyłości wśród dzieci i młodzieży w ramach programów polityki zdrowotnej” z kwietnia 2019 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 3/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
o projekcie programu „Od-Waga – Kompleksowe leczenie nadwagi
i otyłości u dzieci i młodzieży” (m. Radom)

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Od-Waga – Kompleksowe leczenie nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży” (m. Radom).

Uzasadnienie

Oceniany projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest nadwaga i otyłość wśród dzieci. Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości nadwaga lub otyłość występują u 18,5% chłopców i 14,3% dziewcząt w wieku szkolnym.

Projektowany program został zaplanowany do realizacji w 2025 roku. Jest on skierowany do dzieci i młodzieży w wieku 7-17 lat, uczęszczających do szkół podstawowych i średnich na terenie miasta Radom, a także do ich rodziców (opiekunów prawnych) w zakresie warsztatów edukacyjnych. Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących liczby uczestników programu.

W świetle projektu w ramach PPZ zaplanowano warsztaty zdrowego odżywiania, program aktywności fizycznej, wsparcie psychologiczne, konsultacje dietetyczne, programy edukacyjne dla rodziców i opiekunów, działania promocyjne w szkole oraz dodatkowe działania wspierające. Działania te mają się odbywać w szkołach wybranych w oparciu o 8 kryteriów: wskaźnik nadwagi i otyłości wśród uczniów, zróżnicowanie demograficzne, zaangażowanie i wsparcie ze strony kadry nauczycielskiej i administracji szkolnej, infrastruktura szkoły, obecność programów zdrowotnych, poziom współpracy z rodzicami, wyniki edukacyjne uczniów, lokalizacja szkoły.

Planowane koszty całkowite zostały oszacowane na kwotę 450 000 zł. Koszt przypadający na jednego uczestnika to 3 490 zł. Program ma zostać w całości sfinansowany z budżetu Miasta Radom.

Aktualne wytyczne zalecają w odniesieniu problemu nadwagi i otyłości w populacji dzieci i młodzieży realizację interwencji multidyscyplinarnych, mających na celu redukcję masy ciała i wypracowanie odpowiednich nawyków (m.in. żywieniowych i w zakresie aktywności fizycznej), które umożliwią utrzymanie uzyskanych rezultatów. Interwencje te powinny obejmować w sumie

minimum 26 godzin kontaktowych (USPSTF 2024, APA 2018, MQIC 2022b, ES 2017, AAFP 2017). Wyniki badań potwierdzają, że multidyscyplinarne interwencje, obejmujące terapię behawioralną, komponent żywieniowy lub aktywności fizycznej, wpływają na redukcję wskaźników związanych z masą ciała w populacji dzieci i młodzieży. Rekomendacje podkreślają, że wszystkie działania ukierunkowane na zapobieganie nadmiernemu przyrostowi masy ciała, poprawę diety oraz poziomu aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży powinny aktywnie angażować ich rodziców oraz opiekunów. Edukacja kierowana do rodziców powinna podkreślać znaczenie roli modelowania przez nich zachowań zdrowotnych (dieta, ćwiczenia) oraz kontroli rodzicielskiej (MQIC 2022a).

Główne argumenty decyzji:

- Nie odniesiono się do lokalnych ani regionalnych danych epidemiologicznych.
- Projekt programu nie zawiera poprawnie sformułowanych celów, mierników efektywności oraz wskaźników mających zastosowanie w ocenie zgłaszalności i w procesie ewaluacji.
- Wnioskodawca nie przedstawił jakichkolwiek danych dotyczących liczby dzieci i młodzieży mających wziąć udział w programie.
- Nie określono kryteriów włączenia uczestników do programu, ani też kryteriów ich wyłączenia. Przedstawiony w tym zakresie opis, odnoszący się wyłącznie do niezobiektywizowanych kryteriów wyboru szkół, które mają zostać dopuszczone do udziału w programie, nie może zostać uznany w kontekście zaplanowanych interwencji za poprawnie sformułowane kryteria kwalifikacji.
- W związku z brakiem prawidłowego przedstawienia kryteriów kwalifikacji nie jest jasne czy zaplanowane interwencje obejmą wszystkich uczniów czy też o udziale w poszczególnych interwencjach będzie decydowało kryterium w postaci wartości wskaźnika BMI, jest to zaś kwestia kluczowa dla prawidłowej oceny programu.
- Opis zaplanowanych w programie interwencji został przedstawiony w sposób chaotyczny i bardzo ogólnikowy. Nie jest na tej podstawie możliwe określenie ścieżki uczestnika w programie oraz chronologiczne ustalenie poszczególnych interwencji.
- Ze względu na brak informacji w projekcie odnoszących się do czasu trwania poszczególnych interwencji nie jest możliwe określenie czy zaplanowane działania obejmują zalecaną w wytycznych liczbę godzin kontaktowych.

- *Opis zakończenia udziału w programie skupia się jedynie na informacjach dotyczących raportu podsumowującego, a nie na możliwościach zakończenia udziału uczestnika w PPZ.*
- *W projekcie nie wskazano, że realizator programu zostanie wybrany w drodze konkursu ofert.*

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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.92.2024 „Od-Waga – Kompleksowe leczenie nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży” realizowany przez: Miasto Radom, Warszawa, grudzień 2024 oraz Raportu nr OT.423.2.2018 „Profilaktyka nadwagi oraz otyłości wśród dzieci i młodzieży w ramach programów polityki zdrowotnej” z kwietnia 2019 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 4/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
kabozantynib w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego, tj. w monoterapii w leczeniu raka
wątrobowokomórkowego (HCC)

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną kabozantynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rada Przejrzystości wydała w dniu 7 lutego 2022 roku pozytywną opinię (nr 16/2022) w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną kabozantynib w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. rozszerzenie wskazania dla kabozantynibu (stosowanego w II linii) o możliwość jego stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”. Przedmiotem obecnej oceny jest zasadność kontynuacji refundacji w tym wskazaniu.

Dowody naukowe

W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych na temat zastosowania kabozantynibu w leczeniu zaawansowanego raka

wątrobowokomórkowego (HCC) w ramach II linii, zidentyfikowano cztery dokumenty: AGA 2022, ASCO 2024, NCCN 2024 oraz polskie wytyczne PTOK/PTG 2022. We wszystkich dokumentach wytycznych uwzględniono zalecenia na temat stosowania kabozantynibu w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych a jako terapie, po których można zastosować kabozantynib w II linii wskazuje się: sorafenib, bewacyzumab z atezolizumabem, lenwatynib, czy durwalumab z tremelimumabem.

Polskie rekomendacje PTOK/PTG z 2022 roku wskazują kabozantynib jako opcję leczenia u wcześniej leczonych bewacyzumabem z atezolizumabem (off-label; zalecenie III B) lub sorafenibem (on-label; zalecenie IA). Amerykańskie wytyczne AGA 2022, sugerują zastosowanie kabozantynibu u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) z zachowaną funkcją wątroby, niekwalifikujących się do leczenia regionalnego (LRT) lub resekcji lub z chorobą przerzutową, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia sorafenibem, zamiast niestosowania leczenia systemowego (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). Amerykańskie wytyczne ASCO z 2024 sugerują stosowanie po leczeniu pierwszego rzutu bewacyzumabem z atezolizumabem lub sorafenibem czy lenwatynibem (off-label), leczenie drugiego rzutu inhibitorem kinazy tyrozynowej, w tym m.in. kabozantynibem (słaba rekomendacja, niska pewność dowodów). Natomiast rekomendacje NCCN 2024 nie wskazują dokładnie terapii, po której może być zastosowany kabozantynib w kolejnej linii leczenia w przypadku postępu choroby (kategoria dowodów 1).

W ramach aktualizacji przeglądu literatury zidentyfikowano 4 badania stanowiące dowody niskiej jakości: 1 prospektywne jednoramienne badanie 2. fazy, 3 badania retrospektywne.

W tych badaniach najczęstszymi terapiami zastosowanymi w ramach leczenia HCC przed zastosowaniem kabozantynibu były: atezolizumab + bewacyzumab, lenwatynib, regorafenib oraz sorafenib.

W badaniu 2. fazy Chan 2024 u pacjentów, którzy otrzymali kabozantynib jako terapię drugiej linii, mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 4,3 i 14,3 miesiąca. Podobne dane dotyczące skuteczności zaobserwowano wśród pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze schematy leczenia ICI z udowodnionymi korzyściami w zakresie przeżycia w badaniach klinicznych fazy III. Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa dla kabozantynibu po wcześniejszym leczeniu schematami opartymi na ICI.

W badaniu Bang 2022 przeprowadzonym wśród koreańskich pacjentów z uHCC kabozantynib wykazał spójne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z rejestracyjnym badaniem fazy III CELESTIAL.

W badaniu Kanzaki 2023 wykazano, że kabozantynib jest powszechnie przepisywany pacjentom z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym w różnych populacjach pacjentów. U pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby rozpoczęcie redukcji dawki może potencjalnie przynieść korzyści kliniczne. W wieloośrodkowym badaniu Persano 2024 około połowa pacjentów otrzymujących lenwatynib lub atezolizumab plus bewacyzumab w pierwszej linii miała dostęp do leczenia drugiej linii po progresji choroby. Pomiędzy dostępnymi terapiami w ramach II linii nie zaobserwowano statystycznych różnic w OS. Dane sugerują, że u pacjentów, u których przeprowadzono terapię atezolizumabem z bewacyzumabem, leczeniem systemowym zapewniającym najdłuższe przeżycie jest lenwatynib, natomiast u pacjentów, u których przeprowadzono terapię lenwatynibem, leczeniem systemowym zapewniającym najdłuższe przeżycie jest immunoterapia.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Cabometyx, do najczęstszych działań niepożądanych występujących po leczeniu kabozantynibem w monoterapii w populacji HCC należą: poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, występujące u $\geq 1\%$ pacjentów – encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia; zdarzenia niepożądane o dowolnym nasileniu występujące u co najmniej 25% pacjentów – biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty.

Główne argumenty decyzji

- Schemat postępowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych zalecany w aktualnych wytycznych postępowania.
- Odnalezione dowody naukowe nie wskazują na potrzebę zmiany poprzednio pozytywnego stanowiska Rady.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.59.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4221.2.2022) „Kabozantynib we wskazaniu pozarejestrycyjnym: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego: B.5 »Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)«”, data ukończenia: 30 grudnia 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 5/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
colistimethatum natricum w zakresie wskazań do stosowania
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zakażenia dolnych dróg
oddechowych

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną colistimethatum natricum we wskazaniu: zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza.

Uzasadnienie:

*Rady Przejrzystości dnia 28 lutego 2022 roku uznała za zasadne finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną kolistynę we wskazaniu pozarejestacyjnym zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza. Decyzję tę podjęto głównie w oparciu o międzynarodowy konsensus ACCP/ESCMID/IDSA/ISAP/SCCM/SIDP 2019 (zalecenia europejskie i amerykańskie), gdzie kolistyna w inhalacji jako uzupełnienie leczenia systemowego w szpitalnym lub respiratorowym zapaleniu płuc była rekomendowana. Podobnie, również w polskich wytycznych (Narodowy Instytut Leków 2020) kolistyna podawana dożylnie lub w inhalacji zalecana była jako leczenie alternatywne w zapaleniu płuc zależnie od zidentyfikowanego czynnika etiologicznego. Wskazano też, że kolistyna dożylna powinna być zarezerwowana do leczenia zakażeń wywołanych przez szczepy wrażliwe wyłącznie na kolistynę (m.in.: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*), a w przypadku szczepu *S. maltophilia* można rozważyć dodanie kolistyny w nebulizacji w leczeniu celowanym szpitalnego lub wymagającego wentylacji mechanicznej zapalenia płuc, wywołanym przez patogeny odporne na karbapenemy, ze względu na lepszą odpowiedź kliniczną bez różnic w śmiertelności.*

Aktualizacja wytycznych klinicznych

Odnaleziono tylko jedno nowe wytyczne amerykańskie Infectious Diseases Society of America z 2024 r. Nie odniesiono się w nich bezpośrednio do zastosowania kolistyny we wnioskowanym wskazaniu, natomiast wskazano na pewne obawy co do wziewnego stosowania kolistyny w leczeniu infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *P. aeruginosa* z opornością trudną do leczenia oraz CRAB (*A. baumannii* odporne na karbapenemy). Stanowiska/dowody w zakresie korzyści takiego leczenia wspomagającego w zapaleniu płuc są jednak sprzeczne. Uznano, że decyzja o leczeniu powinna być podjęta przez zespół medyczny na podstawie wyników badań mikrobiologicznych i stanu klinicznego pacjenta.

Aktualizacja danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Odnaleziono tylko jedno badanie (słabej jakości), odnoszące się do serii przypadków w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej – Kim 2022 (N=98, populacja koreańska), którego celem było porównanie wyników klinicznych kolistyny stosowanej dożylnie i kolistyny nebulizowanej (w formie inhalacji) w leczeniu zakażeń spowodowanych przez wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne (MDR-GN) dorosłych po przeszczepie płuc. Zgodnie z jego wynikami, to kolistyna nebulizowana (w formie inhalacji) może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję leczenia zakażeń MDR-GN po przeszczepie płuc. Osiągnięcie wyleczenia (cure) interpretowanego jako ważny punkt kliniczny było istotnie wyższe w grupie ww. nebulizowanej kolistyny niż w grupie kolistyny dożylniej (odpowiednio u 72% vs 43% badanych, $p=0,007$). Nefrotoksyczność była istotnie wyższa w grupie kolistyny dożylniej (72,5% vs 23,4%; $p<0,001$). Trzeba mieć na uwadze, że wskazanie do inhalacji kolistyny powinno być jednak podejmowane w sposób rozważny i ostrożny mając na uwadze MDR-GN wyizolowane z krwi czy zakażonej rany.

W zakresie analizy bezpieczeństwa substancji czynnej kolistyna, zgodnie z danymi bazy WHO (VigiAccess), do najczęstszych działań niepożądanych (>15%) należały zaburzenia nerek i układu moczowego, głównie ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek oraz wymieniana również w badaniu Kim 2022 – nefrotoksyczność, co jest zgodne z ChPL produktu.

Zaktualizowane dane nie zmieniają wnioskowania z poprzedniej analizy.

Główne argumenty decyzji

- Pozytywna wcześniejsza opinia Rady z 28.02.2022.
- Brak nowych dowodów naukowych, które stanowiłyby argument zmiany decyzji.
- Ugruntowana pozycja leku o dobrze zdefiniowanej skuteczności i znanym profilu toksyczności w tym wskazaniu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.61.2024 (aneks do opracowania OT.4220.7.2022) „Kolistyna (Colistimethatum natricum) we wskazaniu: zakażenia dolnych dróg oddechowych - leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza”; data ukończenia: 18.12.2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 6/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
itraconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego, tj. zakażenia grzybicze u pacjentów
po przeszczepie szpiku – profilaktyka

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną itraconazolum we wskazaniu: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości w 2022 (Uchwała 31/2022) roku uznała za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną itraconazolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka. Podobne decyzja o do tej substancji czynnej Rada podejmowała wcześniej czterokrotnie (Uchwały nr 116/2019, 149/2016, 122/2014, 110/2012).

Poprzednie pozytywne opinie Rady opierały się na dowodach naukowych wskazujących skuteczność itraconazolu w kontrolowaniu występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz profilu bezpieczeństwa zgodnym z opisem w ChPL. Dodatkowo w raporcie z 2022 roku znalazły się dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą potwierdzające skuteczność itraconazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku/krwiotwórczych komórek macierzystych, a w szczególności w zapobieganiu inwazyjnej kandydozie. Również wytyczne polskie z 2020 r., wytyczne europejskie ECIL-8 z 2020 r., a także międzynarodowy panel ekspertów, rekomendują zastosowanie itraconazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Dodać należy, że zarówno wytyczne kliniczne, jak i dostępne dowody naukowe wskazują również na zasadność stosowania

w omawianym wskazaniu również innych leków przeciwgrzybiczych, m.in. flukonazolu i worykonazolu.

Aktualizacja wytycznych i rekomendacji

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne amerykańskie NCCN 2024 (wersja 3) dotyczące zapobiegania i leczenia infekcji związanych z nowotworem. Zgodnie z wytycznymi u pacjentów z umiarkowanym oraz ciężkim ryzykiem infekcji po auto-HSCT, allo-HSCT oraz w przypadku przebiegu ostrej GVHD w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej zaleca się stosowanie m.in. substancji czynnych z klasy azoli, w tym flukonazolu, worykonazolu oraz pozakonazolu. Itrakonazol nie jest wskazywany jako interwencja zalecana. Jednocześnie itrakonazol w wytycznych jest wymieniany jako jeden z azoli, który wykazuje aktywność przeciwko *Candida*, *Aspergillus sp.*, niektórym rzadkim pleśniom, dimorficznym grzybom i *C. neoformans*. Badanie wrażliwości na *Candida* jest zalecane i powinno kierować decyzjami dotyczącymi dalszego leczenia.

Zalecenia NCCN dot. profilaktyki przeciwgrzybiczej nie uległy znaczącym zmianom względem tych przedstawionych w poprzednim raporcie. tj. NCCN 2021. W odniesieniu do itrakonazolu dodano informację, iż formuła o wysokiej biodostępności (ang. super-bioavailability, SUBA) charakteryzuje się najlepszym wchłanianiem.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi ECIL-8 2020 oraz zaleceniami międzynarodowego panelu ekspertów przedstawionymi w poprzednim raporcie itrakonazol był rekomendowany w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych po allo-HSCT. W wytycznych polskich PTHiT-IHT 2021 itrakonazol nie był wymieniany wśród substancji czynnych zalecanych w profilaktyce u dzieci i dorosłych, zaś w wytycznych PTHiT-PTOHD-PALG 2020 wskazano, iż itrakonazol dostępny w Polsce jedynie w postaci kapsułek nie jest zalecany z uwagi na niską biodostępność.

Nowe dane naukowe

W ramach aktualizacji dowodów włączono jedno jednośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe mające na celu ocenę wpływu interakcji leków przeciwdrobnoustrojowych na ostre uszkodzenie nerek po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (Wada 2023). Badanie nie oceniało skuteczności leczenia, a jego wyniki wskazują, iż stosowanie itrakonazolu w postaci doustnej oraz innych leków z grupy azoli tj. flukonazolu, worykonazolu (oba w postaci doustnej i dożylniej) w populacji dorosłych pacjentów po allo-HSCT nie jest znamienne statystycznie związane z częstszym występowaniem AKI.

Odnalezione dowody wspierają dotychczasową praktykę kliniczną i nie stanowią przesłanek do zmiany wcześniejszych opinii Rady Przejrzystości.

Główne argumenty decyzji

- *Wcześniejsze pozytywne opinie Rady (2022, 2019, 2016, 2014, 2012).*
- *Brak nowych dowodów naukowych i wytycznych towarzystw naukowych, które uzasadniałyby zmianę wcześniejszego stanowiska.*
- *Niskie koszty leczenia i niewielki wpływ na budżet.*
- *Ustalona pozycja leku w tym wskazaniu.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.62.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4220.8.2022) „Itrakonazol we wskazaniu: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka”; data ukończenia: 19 grudnia 2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 5/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku
w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej
dot. przesiewowego badania cytologicznego (cytologia klasyczna)
z wykazu świadczeń gwarantowanych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczeń opieki zdrowotnej:

- pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego (cytologia klasyczna),*
- badanie mikroskopowe materiału z szyjki macicy - wynik badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy jest sformułowany według Systemu Bethesda 2001,*

z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Niniejsze stanowisko Rady zostały zainicjowane zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 9 grudnia 2024 r. (uzupełnionym pismem z dnia 3 stycznia 2025 r.) w przedmiocie dokonania oceny zasadności usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy (PPRSzM): pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego (cytologia klasyczna).

Rak szyjki macicy (RSzM) jest nowotworem, którego głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jest przetrwałe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) o wysokim potencjale onkogennym (hrHPV). Aktualnie jedną z najskuteczniejszych form profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy są szczepienia przeciwko HPV. Największe znaczenie w profilaktyce wtórnej RSzM mają populacyjne badania przesiewowe.

Cytologia klasyczna (CC) w ginekologii to badanie mające na celu wykrycie zmian w komórkach szyjki macicy, które mogą być prekursorami stanu nowotworowego lub komórek rakowych. Wymazy pobiera się za pomocą specjalnej szczoteczki z miejsca przejścia nabłonka gruczołowego wyściełającego kanał szyjki macicy

w nabłonek wielowarstwowy płaski pokrywający tarczę części pochwowej szyjki macicy (tzw. strefa przejściowa). Zebrany materiał rozprawia się następnie na szkiełku. Rozmaz jest utrwalany oraz wybarwiany i następnie poddawany ocenie mikroskopowej.

Wykonanie CC w ramach PPRSzM obejmuje pobranie materiału przez położną POZ lub przez lekarza specjalistę oraz ocenę mikroskopową pobranego wymazu cytologicznego przesłanego przez realizatora etapu podstawowego ze sformułowaniem wyniku badania zgodnie z klasyfikacją Bethesda z autoryzacją przez lekarza patomorfologa.

Obecnie program profilaktyki raka szyjki macicy opiera się na realizacji trzech etapów, tj.:

- 1) Etap podstawowy - pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego realizowane przez lekarza specjalistę lub przez położną POZ.
- 2) Etap diagnostyczny - ocena mikroskopowa materiału cytologicznego przesłanego przez realizatora etapu podstawowego programu z sformułowaniem wyniku badania zgodnie z klasyfikacją Bethesda z autoryzacją przez lekarza patomorfologa.
- 3) Etap diagnostyki pogłębionej (w przypadku nieprawidłowych wyników rozmazów cytologicznych) - kolposkopia lub kolposkopia z biopsją.

Aktualnie brak jest technologii alternatywnych dla cytologii klasycznej, które byłyby finansowane ze środków publicznych w ramach PPRSzM. Poza programem badań przesiewowych ze środków publicznych finansowana jest cytologia klasyczna wykonywana w ramach AOS. Technologie, które nie są finansowane ze środków publicznych w ramach PPRSzM, lecz były w ostatnich miesiącach oceniane na zlecenie MZ to: cytologia cienkowarstwowa, zwana także cytologią płynną (LBC), testy HPV HR (bez genotypowania i z genotypowaniem). Ww. technologie zostały pozytywnie ocenione zarówno przez Radę, jak i Prezesa Agencji.

W powyższym kontekście należy zaznaczyć, że dołączona do zlecenia Ministra Zdrowia Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej zakłada wprowadzenie badań molekularnych HPV wysokiego ryzyka (HR) wraz z algorytmami obejmującymi wykonanie i ocenę uzupełniającego badania cytologicznego na podłożu płynnym do programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. Powyższe jest zgodne z algorytmem badań przesiewowych opartym na zaleceniach Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników z 2024 roku.

Dowody naukowe

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności cytologii klasycznej jako podstawowego badania skriningowego w porównaniu do braku badań przesiewowych, testu molekularnego HPV HR z genotypowaniem w triage z cytologią na podłożu płynnym z próbki pobieranej przez lekarza specjalistę oraz

testu HPV HR z samopobranem próbki przez kobietę (self-sampling) pod nadzorem lekarza i/lub położnej POZ.

Odnaleziono przegląd systematyczny (Whitlock 2011), którego celem było określenie precyzji diagnostycznej cytologii na podłożu płynnym względem cytologii klasycznej w wykrywaniu śródbłonkowej neoplazji szyjki macicy średniego i wysokiego stopnia (CIN2+ i CIN3+). Do przeglądu systematycznego włączono cztery badania: dwa RCT (NTCC 2007 i NETHCON 2009) i dwa badania obserwacyjne (Taylor 2006, Coste 2003). Badania NTCC i NETHCON objęły łącznie 134162 kwalifikujących się kobiet w wieku od 30 do 60 lat, a badania nierandomizowane 7404 kobiet w przedziale wiekowym 35-64 lat (Taylor 2006) i 23-46 lat (Coste 2003).

Względny współczynnik wykrywalności (badanie NTCC 2007 i NETHCON 2009) oraz czułość (Taylor 2006, Coste 2003) nie różnił się istotnie pomiędzy LBC i CC dla wykrycia zmian CIN2+ i CIN3+ dla punktów odcięcia ASCUS+ i LSIL+. Wyniki badań Taylor 2006, Coste 2003, które zostały włączone do przeglądu nie wykazały istotnej różnicy pod względem swoistości w przypadku wykrywania CIN2+ i CIN3+ z punktem odcięcia ASCUS+ i LSIL+ (Whitlock 2011).

Wyniki badań włączonych do przeglądu Whitlock 2011 nie są spójne w zakresie PPV i odsetka wyników fałszywie dodatnich. W badaniach Taylor 2006, Coste 2003 nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy LBC i CC pod względem PPV w przypadku wykrywania CIN2+ i CIN3+ z punktem odcięcia ASCUS+ i LSIL+. Badanie NETHCON 2009 nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między LBC i CC w przypadku względnego PPV w wykrywaniu CIN2+ oraz CIN 3+ dla punktu odcięcia ASCUS+ oraz dla wykrywania CIN 2+ dla punktu odcięcia LSIL+. Wykazano istotnie wyższe PPV dla LBC względem CC dla wykrywania CIN 3+ dla punktu odcięcia LSIL+. Badanie NTCC 2007 wykazało niższy względny PPV dla LBC w porównaniu do cytologii klasycznej dla wykrywania zarówno CIN2+ jak i CIN 3+ odpowiednio dla ASCUS+ i LSIL+.

Badanie NTCC 2007, wykazało istotnie wyższy względny odsetek wyników fałszywie dodatnich w przypadku LBC w porównaniu z CC dla wykrycia CIN2+ i CIN3+ w punkcie odcięcia ASC-US+ i LSIL+. Badanie NETHCON 2009 wykazało istotnie niższy odsetek fałszywie dodatnich wyników w przypadku LBC dla wykrycia CIN2+ i CIN3+ w punkcie odcięcia ASC-US+. Natomiast wyniki badań Taylor 2006, Coste 2003 nie wykazały istotnej różnicy pod względem odsetka wyników fałszywie dodatnich w przypadku wykrywania CIN2+ i CIN3+ z punktem odcięcia ASCUS+ i LSIL+.

W analizie Yeh 2019 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości dalszej oceny klinicznej lub leczenia zmian szyjki macicy po badaniu przesiewowym wśród kobiet, które uzyskały pozytywny wynik badania

przesiewowego pomiędzy HPV self-sampling oraz standardowymi metodami screeningu.

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne/wytyczne towarzystw naukowych (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022, GGPO 2022, WHO 2021) odnoszące się do metod i schematów badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.

W zaleceniach nie wyklucza się możliwości stosowania cytologii klasycznej jako podstawowego badania przesiewowego, ale preferowaną strategią skринingową jest algorytm oparty na teście HPV HR z cytologią w triage. Polskie wytyczne zalecają LBC jako metodę weryfikującą po dodatnim wyniku testu HPV HR (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022), natomiast WHO oraz GGPO nie wskazują konkretnego rodzaju cytologii. W przypadku braku możliwości prowadzenia przesiewu w oparciu o test HPV HR rozważane mogą być inne metody, np.: co-testing (PTKiPSM 2022, GGPO 2022), tylko cytologia (klasyczna/LBC) (PTKiPSM 2022, WHO 2021). Wytyczne wskazują również na możliwość wykorzystania do testów HPV wymazów pobranych zarówno przez personel medyczny jak i samodzielnie przez pacjentki (GGPO 2022, WHO 2021).

W opinii eksperta klinicznego usunięcie ocenianej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej PPRSzM nie wpłynie na postępowanie z pacjentką oraz jakość i skuteczność PPRSzM, a algorytm postępowania diagnostycznego będzie pokrywał się z algorytmem badań przesiewowych oraz postępowania w przypadku wyników nieprawidłowych z zaleceniami Zespołu Ekspertów PTGiP w (w ramach Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia — edycja po wprowadzeniu diagnostyki wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka).

Problem ekonomiczny

Prognozowane wydatki płatnika publicznego wynikające z usunięcia CC z PPRSzM będą się wiązały z kosztami inkrementalnymi dla płatnika publicznego I roku w wysokości ok. 241 mln zł rocznie w wariancie usunięcia CC i jednoczesowej kwalifikacji do PPRSzM testu HPV HR z genotypowaniem 16/18 oraz z LBC w triage, a także self-sampling w POZ (wykonanie testu HPV HR u kobiet w wieku 25-64 lat co 5 lat), przy czym wariant minimalny to ok. 31,7 mln zł rocznie, zaś wariant maksymalny ok 350 mln zł rocznie. Zgodnie z oszacowaniem własnym Agencji usunięcie cytologii klasycznej z PPRSzM wiąże się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika publicznego w każdym z analizowanych wariantów analizy wpływu na budżet, z uwagi na wyższe koszty alternatywnych świadczeń tj. testu HPV HR z genotypowaniem 16/18 oraz z LBC w triage, i/lub HPV HR self-sampling w POZ.

Analiza australijska (Lew 2017) wykazała, że oszczędności były najwyższe w przypadku połączenia badań profilaktycznych ze szczepieniami przeciwko HPV.

Test HPV z częściowym genotypowaniem jest jedną z najskuteczniejszych strategii i jest mniej kosztowny niż program badań przesiewowych oparty na badaniu cytologicznym co 2 lata.

Wyniki przeglądu systematycznego Mezei 2017 wskazują, że strategia oparta na testach HPV wykonywanych przez świadczeniodawcę była zazwyczaj bardziej efektywna niż testy HPV z wymazem pobieranym samodzielnie, z wyjątkiem scenariuszy, w których zakładano, że samodzielne pobranie zwiększy zasięg badań w populacji. Cytologia była najmniej skuteczną i najbardziej kosztowną strategią badań przesiewowych.

Cytologia klasyczna jest podstawowym badaniem przesiewowym w Czechach, natomiast cytologia na podłożu płynnym w Belgii (od 2025 roku planowane są zmiany w programie – u kobiet 30-64 lat (co 5 lat) jako badanie podstawowe wykonywany będzie test HPV HR). W większości analizowanych krajów podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy jest test HPV HR (Turcja, Finlandia, Holandia, Szwecja, Norwegia, Wielka Brytania). W Danii rodzaj badania przesiewowego zależy od wieku kobiety oraz jej daty urodzenia (nieparzysta lub parzysta data urodzenia), gdzie wykonywane są zarówno LBC, jak i test HPV. W dwóch krajach (Włochy – w zależności od regionu i Hiszpanii - w zależności od grupy wiekowej) jako podstawowe badanie wykorzystuje się test HPV lub cytologię (LBC lub klasyczną). W Niemczech kobiety między 20. a 34. r.ż. poddawane są badaniom cytologicznym (CC lub LBC), natomiast u kobiet powyżej 35. r.ż. przeprowadza się co-testing (cytologia + test HPV).

Główne argumenty decyzji

- wytyczne kliniczne międzynarodowe oraz rekomendacje krajowych towarzystw naukowych wskazują test HPV HR jako podstawowe badanie przesiewowe;
- cytologia klasyczna jest narzędziem o uznanej skuteczności jednak badania molekularne są skuteczniejsze zarówno pod względem czułości, jak i specyficzności;
- wdrożenie badań molekularnych i algorytmów postępowania opisanych w KŚOZ powinno przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności i umieralności z powodu RSzM w Polsce.

Uwagi Rady:

- usunięcie cytologii klasycznej z PPRSzM musi odbyć się po uprzedniej kwalifikacji testu HPV HR w triage z LBC, test HPV HR z samopobraniem pod nadzorem lekarza/położnej POZ, LBC;

- *dla zachowania ciągłości realizacji świadczeń konieczne jest wprowadzenie okresu przejściowego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 pkt 1 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.421.3.2024 „Analiza zasadności usunięcia świadczenia: pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego (cytologia klasyczna) z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy”; data ukończenia: 02.01.2025 r.