



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.35.2020.LAn

Protokół nr 33/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 17 sierpnia 2020 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 11:06.

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

1. Anna Cieślik
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. Anetta Undas
10. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Aimovig (erenumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny produktu leczniczego Influvac Tetra (vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum), szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego leku Captimer (tioproninum) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego leku Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0).



7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Inlyta (aksyty nib) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia.
8. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej u chorych na najczęstsze nowotwory hematologiczne” (m. Wałbrzych),
 - 2) „Program polityki zdrowotnej w zakresie przeciwdziałania zakażeniom meningokokowym w mieście Ostrowiec Świętokrzyski”.
9. Przygotowanie opinii w zakresie umieszczenia produktów znajdujących się w grupie limitowej 247.0 „Szczepionki przeciw grypie” w wykazie leków bezpłatnych dla pacjentów po 75 roku życia.
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Anetta Undas zgłosiła konflikt interesów w odniesieniu do leku Inlyta, w związku z czym Rada jednogłośnie wyłączyła ją z głosowania nad uchwałą z pkt. 7. proponowanego porządku obrad. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie zatwierdziła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił prezentację dla leku Aimovig (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. leczenia migreny przewlekłej.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawicielki pacjentów, dopuszczonej do wzięcia udziału w posiedzeniu.

Propozycję stanowiska przedstawił Janusz Szyndler, po czym Rada przeprowadziła dyskusję, w której uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Maciej Karaszewski, Anetta Undas i Janusz Szyndler.

Rada wysłuchała stanowiska kolejnej przedstawicielki pacjentów, dopuszczonej do wzięcia udziału w posiedzeniu, która odpowiadała także na pytania Rady.

Po doprecyzowaniu treści stanowiska, w czym udział brali: Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Anetta Undas i Maciej Karaszewski, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował dane dla produktu leczniczego Influvac Tetra (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. profilaktyki grypy.

Głos zabrał Piotr Szymański, a propozycję stanowiska przedstawił Rafał Niżankowski. W doprecyzowywaniu zapisów stanowiska udział brali Maciej Karaszewski i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Captimer (import docelowy) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, a propozycję stanowiska przedstawił Maciej Karaszewski.

Rada zmodyfikowała treść stanowiska, w czym udział brali Maciej Karaszewski i Rafał Niżankowski, a Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji przedstawił informacje w zakresie leku Leukine (import docelowy) we wskazaniu dot. autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych, a propozycję stanowiska przedstawiła Anetta Undas.

Głos w dyskusji Rady zabrali: Maciej Karaszewski, Anetta Undas, Rafał Niżankowski, Piotr Szymański i Michał Myśliwiec.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował kluczowe kwestie dot. leku Dupixent (RDTL) we wskazaniu dot. atopowego zapalenia skóry, a propozycję opinii przedstawił Artur Zaczyński.

W dyskusji Rady udział brali: Maciej Karaszewski, Michał Myśliwiec, Artur Zaczyński i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Inlyta (RDTL) we wskazaniu dot. raka jasnokomórkowego nerki, a propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku dalszych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”; w głosowaniu nie brała udziału Anetta Undas, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. 1) Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Wałbrzych w zakresie choroby pneumokokowej, a propozycję opinii przedstawiła Anna Cieślik.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

2) Analityk Agencji przedstawił dane dot. program polityki zdrowotnej miasta Ostrowiec w zakresie choroby meningokokowej, a propozycję opinii przedstawiła Dorota Kilańska.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji omówił kwestie związane z umieszczeniem produktów znajdujących się w grupie limitowej 247.0 „Szczepionki przeciw grypie” w wykazie leków bezpłatnych dla pacjentów po 75 roku życia, a propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski.

Głos w dyskusji zabrali: Maciej Karaszewski, Rafał Niżankowski i Anetta Undas.

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

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:20.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 55/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku

w sprawie oceny leku Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Aimovig (erenumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604, w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znaczącej redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na finansowaniu leczenia przez wnioskodawcę dodatkowych pacjentów, w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej zakładanej w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Rada proponuje modyfikację zapisu programu lekowego w taki sposób, aby

[REDACTED]

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Aimovig, erenumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604 w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”.

Dowody naukowe

Migrena jest chorobą cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć dodatkowe objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne. Migrena przewlekła to ból głowy występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8, to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny.

Dostępne dane kliniczne pochodzące z badania porównującego skuteczność erenumabu z placebo w leczeniu profilaktycznym przewlekłej migreny (Tepper 2017) wykazały, że stosowanie erenumabu istotnie statystycznie zmniejsza



średnią liczbę dni, w których występował migrenowy ból głowy (średnia redukcja o 6,6 dnia w grupie erenumabu vs. 4,2 w grupie placebo), średnią liczbę dni, w których pacjent przyjmował doraźne leki przeciwbólowe, średnią liczbę godzin z bólem głowy a także wykazywał przewagę pod względem liczby osób z ponad 50% redukcją dni z napadami migrenowego bólu głowy.

Podobne wyniki uzyskano w subpopulacji pacjentów u których stosowano co najmniej dwie nieskuteczne terapie migreny (Ashina 2018a). Należy jednak zauważyć, że jednym z kryteriów wykluczenia był brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 3 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego (za pomocą trzech różnych kategorii leków). W związku z tym analiza subpopulacji dotyczy jedynie pacjentów po 2 lub 3 nieskutecznych liniach leczenia. W fazie przedłużonej badania (badanie otwarte, bez kontroli placebo) (Tepper 2018a oraz Ashina 2018b) stwierdzono utrzymywanie się efektu leczenia. W badaniach nie oceniano zmian w jakości życia pacjentów, nie analizowano także efektywności w subpopulacji z depresją towarzyszącą migrenie.

Metaanaliza sieciowa (ICER 2018) wykazała, że u pacjentów z przewlekłą migreną, erenumab (140 mg) w porównaniu z placebo istotnie statystycznie redukuje średnią miesięczną liczbę dni, w których występował migrenowy ból głowy, a także średnią miesięczną liczbę dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe niż w grupie placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem fremanezumabu, erenumabu 70 mg, topiramatu i toksyny botulinowej.

Analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona na podstawie badania Tepper 2017 wykazała, że stosowanie erenumabu wiąże się z podwyższeniem ryzyka zapaść, poza tym nie zaobserwowano innych istotnych różnic w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wytyczne kliniczne opublikowane po dacie rejestracji erenumabu wskazują na możliwość jego stosowania (podobnie jak i innych inhibitorów CGRP) w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą oraz nieskutecznością co najmniej dwóch linii leczenia (PTBG 2019, EHF 2019, AHS 2019).

Problem ekonomiczny

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie erenumabu w miejsce braku aktywnego leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Współczynnik użyteczności kosztowej znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie. Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmienia wnioskowania. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

Należy zauważyć, że oszacowania populacji docelowej są nacechowane dużą niepewnością.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (CADTH 2020, SMC 2019 i G-BA 2019) i 5 rekomendacji negatywnych (NICE 2019, HAS 2019, ZN 2019, PBAC 2019 i PBAC 2018). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę erenumab jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Główne argumenty decyzji

Erenumab należy do nowej grupy leków będących inhibitorami CGRP, które są stosowane w leczeniu migreny. Dostępne dane kliniczne wskazują na jego efektywność w porównaniu z placebo przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zauważyć, że analiza efektywności klinicznej oparta jest na ograniczonej ilości danych. Analiza ekonomiczna wykazała efektywność kosztową terapii jednakże kalkulacja nie obejmowała aktywnych komparatorów a obliczone obciążenia budżetu płatnika publicznego w związku z trudnością oszacowań populacji docelowej obarczone są niepewnością. Rekomendacje refundacyjne nie są jednomyślne a lek jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Wobec powyższego Rada, uważa finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkiem znaczącej redukcji kosztów leczenia oraz w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej zakładanej w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, pełnego finansowania leczenia przez Wnioskodawcę dodatkowych pacjentów.

Uwaga Rady

Rada stoi również na stanowisku, że wobec procedowania wniosków refundacyjnych dla innych leków o zbliżonym mechanizmie działania wskazane jest stworzenie jednego, zintegrowanego programu leczenia przewlekłej migreny.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.13.2020, data ukończenia: 6 sierpnia 2020 r. „Wniosek o objęcie refundacją leku Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)«”.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.
2. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Poland sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 56/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku
w sprawie oceny leku Influvac Tetra (Vaccinum influenzae
inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum,
Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy))
inaktywowana we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób
w wieku 18 - 64 lat

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra (Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy)), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991347352 we wskazaniu: profilaktyka grypy, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach wspólnej grupy limitowej, obejmującej szczepionki przeciw grypie na sezon 2020/2021, opracowane zgodnie z zaleceniami WHO i UE i dostępne w Polsce, zarówno czterowalentne jak i trójwalentne, i wydawanie ich za odpłatnością 50%, pod warunkiem rozszerzenia przedziału wiekowego zgodnie z ChPL, to jest na dorosłych i dzieci od 3 roku życia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Grypa sezonowa pozostaje od lat istotnym problemem zdrowotnym, prowadzącym czasami do zgonów i ciężkich powikłań takich jak niewydolność oddechowa lub uszkodzenie mięśnia sercowego. Uznany sposobem ograniczenia niekorzystnych skutków zdrowotnych są coroczne szczepienia.

Amerykańska agencja CDC rekomenduje sezonowe szczepienie wszystkich, za wyjątkiem dzieci poniżej 6 miesiąca życia. Szczególną uwagę zaleca w stosunku do grup wysokiego ryzyka poważnych powikłań, do których zalicza:

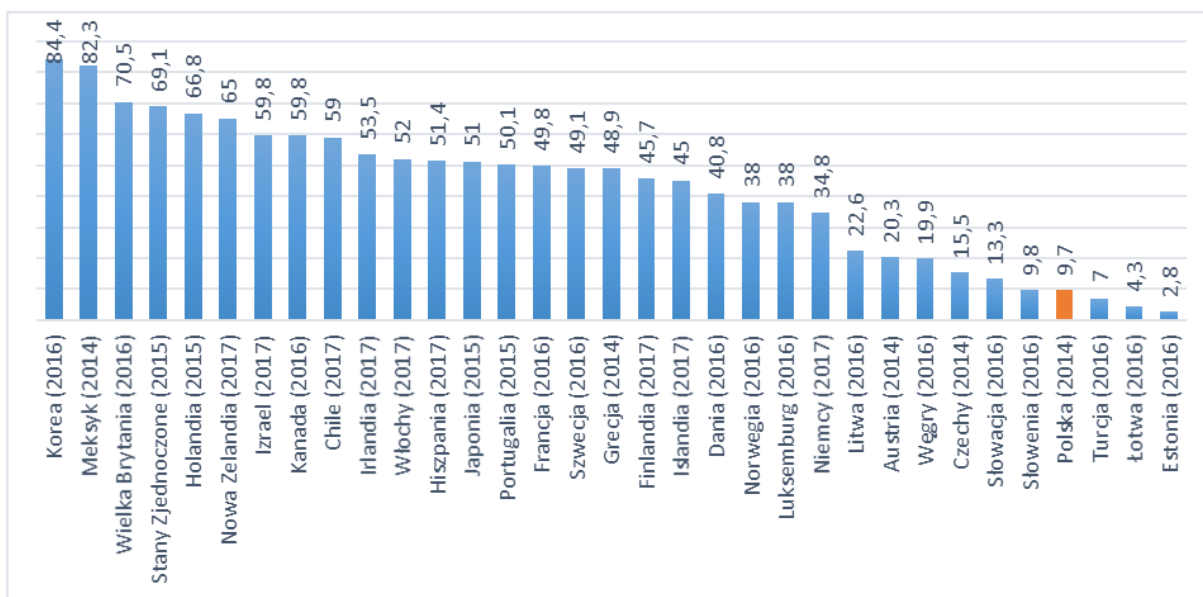
- 1. Kobiety w ciąży,*
- 2. Dzieci poniżej 59 miesiąca życia,*
- 3. Osoby powyżej 65 roku życia,*
- 4. Osoby z chorobami przewlekłymi,*



5. Osoby z obniżoną odpornością, a także tych, na których są oni ekspozowani, w tym pracownicy ochrony zdrowia.

Z uwagi na fakt, iż śmiertelność noworodków na gripę jest wysoka CDC do grupy osób, które szczególne powinny podlegać szczepieniom zalicza opiekunów niemowląt oraz osoby razem z nimi zamieszkujące.

Polska należy do krajów o najniższym poziomie wyszczepialności przeciwko grypie wśród krajów OECD. Co dobrze ilustrują dane z 2018 r. dla populacji powyżej 65 r.ż.



Źródło: Opracowanie AOTMiT (na podstawie danych OECD)

Szczepionki na dany sezon opracowywane są zgodnie z zaleceniami WHO i dzielą się na cztero-walentne (np. Vaxigrip Tetra, Flucelvax Tetra, Influvac Tetra i Fluarix Tetra) oraz trójwalentne (np. Influvac).

Dotychczasowy przebieg pandemii Covid-19 wskazuje, iż w sezonie jesienno-zimowym, w którym pojawią się masowo infekcje grypowe ciągle zakażenia covid-19 będą groźne. Pod względem skutków zdrowotnych nałożenia epidemii Covid-19 z gripą sezonową brak dotychczas dostatecznych doświadczeń pozwalających na przewidywania z dostatecznym prawdopodobieństwem. Konieczne w tej sytuacji przyjęcie, iż może to oznaczać dla wielu pacjentów dużo cięższy przebieg infekcji, groźniejsze powikłania i wyższą śmiertelność. Oba typy wirusa szczególnie często atakują układ oddechowy i dają niemal identyczne objawy. Pewna diagnostyka różnicowa możliwa jest jedynie przy pomocy genetycznych testów PCR. Przy wysokiej częstości zachorowań na gripę może stwarzać bardzo duże problemy organizacyjne i ekonomiczne dla opieki zdrowotnej.

Dowody naukowe

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca odnalazł zaledwie jedno randomizowane badanie kliniczne

INFQ3001 (Van de Witte 2018), które porównywało immunogenność i bezpieczeństwa szczepionki Influvac Tetra ze szczepionką Influvac w populacji dorosłych. Immunogenność nie jest istotnym dla pacjenta punktem końcowym. Tym samym brak dowodów na istotną klinicznie przewagę szczepionki 4-walentnej nad 3-walentną.

Problem ekonomiczny

Mając na względzie potrzebę radykalnego zwiększenia wyszczepialności na grypę w Polsce należy dążyć do minimalizacji ceny szczepionki dla pacjenta. Szansę na obniżenie kosztów szczepionki jest stworzenie maksymalnej konkurencji pomiędzy oferentami poszczególnych szczepionek przeciw-grypowych.

Główne argumenty decyzji

Grupa wiekowa 18 – 64 lat nie jest grupą wysokiego ryzyka ciężkich konsekwencji infekcji grypowej.

Aby zminimalizować ryzyko poważnych problemów diagnostyczno-leczniczych nałożenia się dużej częstości zachorowań na grypę z epidemią Covid-19, należy przeprowadzić akcję promocyjną i masowe szczepienia przeciw grypie traktując to jako zadanie priorytetowe dla systemu opieki zdrowotnej.

Dla uzyskania wysokiego odsetka wyszczepień na grypę należy zadbać, aby szczepionka była możliwie tania dla pacjentów.

Brak jest badań naukowych dowodzących, iż szczepionki 4-walentne cechują się lepszymi wynikami istotnych dla pacjenta punktów końcowych, niż szczepionki trójwalentne.

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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4330.14.2020, data ukończenia: 07.08.2020 „Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Influvac Tetra we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18-64 lat”.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 57/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Captimer (tioproninum) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa
kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna
uwarunkowana genetycznie

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i 250 mg, we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, pod warunkiem, że jest to kamica cystynowa.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Captimer (tioproninum) tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.).

Tiopronina zawarta w produkcie leczniczym Captimer należy do II generacji związków chelatujących o budowie chemicznej i mechanizmie działania podobnym do D-penicylaminy. Tiopronina powoduje o 30% większą rozpuszczalność cystyny od D-penicylaminy i jest lepiej tolerowana przez pacjentów. W chwili obecnej jest dopuszczony do obrotu na terytorium Niemiec, Malty oraz Słowenii we wskazaniach: cystynuria i tworzenie kamieni cystynowych w drogach moczowych (ang. cystinourolithiasis), ciężkie zatrucie metalami, szczególnie rtęcią, miedzią (choroba Wilsona), żelazem (hemosyderoza).

Produkt leczniczy Captimer (tiopronium) został pozytywnie oceniony przez Radę Przejrzystości w 2013 r. we wnioskowanych wskazaniach, z zastrzeżeniem, że w przypadku nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej oraz kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie, refundacja leku jest zasadna w kamicy cystynowej.



Dowody naukowe

Odnaleziono 3 badania pierwotne: badanie IV fazy Malieckal 2019, badanie retrospektywne dotyczące bezpieczeństwa Prot-Bertoye 2019 oraz badanie retrospektywne dotyczące jakości życia Modersitzki 2020, które opublikowano po 2013 r., w związku z powyższym nie były uwzględniane przy wydawaniu poprzedniej opinii Rady Przejrzystości w 2013 r. Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny Sfoungaristos 2015, którego celem była identyfikacja randomizowanych, kontrolowanych badań oceniających metody leczenia w ramach profilaktyki nawrotów kamieni nerkowych.

W badaniu IV fazy Malieckal 2019, które ukończyło 10 z 15 pacjentów wykazano że przyjmowanie tioproniny lub D-penicylaminy w dawce 1 g/d, w porównaniu do dawki 0 g/d (tj. braku leczenia), u wszystkich pacjentów istotnie statystycznie zwiększa pojemność cystynową (różnica średnich (MD): 169,5 mg/L; $p < 0,009$), oraz u 90% pacjentów redukuje wydalanie cystyny wraz z moczem (MD: 169,1 mg; $p = 0,039$). Zwiększanie dawki do 2 i 3 g/d nie przynosi dodatkowego efektu względem dawki 1 g/d. Ograniczeniem badania jest brak analizy w podgrupach pod względem rodzaju przyjmowanego leku oraz brak podania informacji o przyczynach wyłączenia 7 pacjentów z badania.

Do retrospektywnego badania Prot-Bertoye 2019 obejmującym przegląd dokumentacji medycznej z ostatnich 50 lat w 150 oddziałach urologicznych, zakwalifikowano 442 pacjentów. Wśród badanych leczonych lekiem tiolowym wiążący cystynę (Cystine Binding Tiols CBT) 55,9% ($n=133$) przyjmowało leki zawierające w składzie tioproninę. W wynikach badania podano informacje, że zastosowanie D-penicylaminy lub tioproniny nie zmniejszają ryzyka wystąpienia kamicy cystynowej (OR: 0,63; 95% CI: 0,28 - 1,41; $p = 0,26$; (interpretacja: zmniejszenie szans na wystąpienie zdarzenia o 37% na każdy dodatkowy g/d w porównaniu do dawki CBT 0 g/d, brak istotności statystycznej dla szacowanego parametru), nie wykazują również prewencyjnego działania w postaci zmniejszenia objętości kryształów cystynowych $<3000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ (OR=0,99; 95%CI: 0,36; 2,73; $p=0,99$; interpretacja: zmniejszenie szans na wystąpienie zdarzenia o 1% na każdy dodatkowy g/d w porównaniu do dawki CBT 0 g/d, brak istotności statystycznej dla szacowanego parametru). Ograniczeniem powyższego badania jest jego retrospektywny charakter oraz, że miało one na celu ocenę profilu bezpieczeństwa stosowanych interwencji. Wyniki odnoszące się do profilu bezpieczeństwa wykazały, że podczas stosowania tioproniny obserwowano najczęściej: białkomocz, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zmiany skórne oraz zaburzenia hematologiczne. Porównanie tioproniny z D-penicylaminą oraz tioproniny z terapią alkalinizującą wykazało IS różnice zarówno na korzyść, jak i na niekorzyść wnioskowanej interwencji.

W retrospektywnym badaniu Modersitzki 2020 przeprowadzono za pomocą ankiet ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem (ang. health-related quality of life, skr. HRQOL) u pacjentów z cystynurią. Terapia tioproniną skutkowała lepszą oceną jakości życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z pacjentami nie leczonymi tioproniną, we wszystkich domenach kwestionariusza WISQoL ($p < 0,001$) i we wszystkich domenach SF-36v2 poza funkcjonalnością fizyczną ($p < 0,001$).

Problem ekonomiczny

Ze względu na to, że Captimer stosowany jest w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii (600-2400 zł na pacjenta rocznie). Natomiast eksperci kliniczni wskazali, że populacja docelowa pacjentów wyniesie maksymalnie kilkadziesiąt osób w ciągu roku.

Główne argumenty decyzji

Większość wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania tioproniny lub D-penicylaminy (amerykańskie AUA 2019, kanadyjskie CUA 2016, europejskie EAU 2020), w przypadku pacjentów z kamieniami cystynowymi, jednak ze wskazaniem na tioproninę, ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa D-penicylaminy (AUA 2019, CUA 2016).

Dostępne badania naukowe wskazują na wyższą jakość życia osób z cystynurią przyjmujących tioproninę od osób, u których nie stosowano tej terapii.

Wydane w 2013 r. stanowisko Rady Przejrzystości pozytywnie oceniało zasadność refundacji tioproniny w cystynurii i kamicy nerkowej z kamieniami cystynowymi.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.9.2020, z dnia 12 sierpnia 2020 r. „Captimer (tioproninum) tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie”.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 58/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna
proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Leukine, sargramostim, fiołki á 250 mcg, we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP), pod warunkiem uwzględnienia zawartych w stanowisku uwag.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Proteinoza pęcherzyków płucnych jest rzadką chorobą płuc, w której dochodzi do gromadzenia się surfaktantu w pęcherzykach płucnych, co upośledza wymianę gazową. Autoimmunologiczna postać proteinozy pęcherzyków płucnych (APAP) jest najczęstsza i dotyczy 90% chorych z rozpoznaniem tej choroby. Zachorowalność szacuje się na 0,36-3,7/mln. Średni wiek chorych, w większości mężczyzn palących tytoń, w chwili rozpoznania wynosi 39 lat. Przebieg choroby jest zróżnicowany i obejmuje samoistną remisję (10% przypadków), przewlekłe stabilną chorobę (30% przypadków) i powolną progresję (60 % przypadków), w której dochodzi do niewydolności oddechowej i częstych zakażeń w tym drobnoustrojami oportunistycznymi. Jednak rokowanie w APAP jest dość dobre i wśród chorych leczonych 5 lat przeżywa nawet 95% chorych.

Sargramostim to rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF). Lek jest zarejestrowany i stosowany dożylnie lub podskórnie u chorych po przeszczepie auto- i allogenicznym przeszczepie szpiku, do mobilizacji hematopoetycznych komórek progenitorowych krwi obwodowej i po ich przeszczepie oraz po chemioterapii indukcyjnej u dorosłych pacjentów w wieku ≥ 55 lat w ostrej białaczce szpikowej, a także u chorych na chorobę popromienną zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. W piśmiennictwie są doniesienia o stosowaniu sargramostimu we wskazaniu off-label w chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią



autoimmunologiczną postacią proteinozy pęcherzyków płucnych. Jednak nie znaleziono w dostępnych rekomendacjach klinicznych tego leku jako sposobu leczenia APAP. Nie znaleziono także danych o refundacji sargramostim, Leukine, w tym wskazaniu. Ta technologia została umieszczona w Up-to-date z roku 2020 w oparciu o dane z badań klinicznych. Jednak podstawową metodą leczenia APAP jest płukanie całego płuca, a dopiero w przypadku nieskuteczności tej metody lub przeciwwskazań do jej stosowania powinno się rozważyć zastosowanie wziewnie w nebulizacji rekombinowanych preparatów GM-CSF takich jak sargramostim.

Sargramostim, Leukine, nie był dotąd przedmiotem oceny Agencji w tym wskazaniu.

Dotychczas do MZ wpłynął tylko jeden wniosek dotyczący refundacji leku Leukine w liczbie 168 fiolek na 24 tygodnie leczenia w ramach importu docelowego w ww. wskazaniu.

Dowody naukowe

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono 2 badania – Campo et al. z 2016 roku (abstrakt konferencyjny) i Tazawa et al. z 2019 roku (artykuł oryginalny) oraz jedną meta-analizę Shenga et al. z 2018 roku, w którym oceniano wnioskowana technologia medyczna u chorych na APAP. Badanie Campo, badanie II fazy z randomizacją w grupą kontrolną, objęło 9 pacjentów z APAP, u których zastosowano płukanie całego płuca wraz z podawaniem wziewnie sargramostimu w schemacie 250 µg/d wziewnie przez 7 dni, potem co drugi dzień przez łącznie 12 tygodni a następnie jedna dawka co 2 tygodnie przez w sumie 6 miesięcy, a grupę kontrolną stanowiło 9 chorych poddanych tylko płukaniu całego płuca. Wyniki wstępne z pierwszych 30 miesięcy obserwacji, które opublikowano, wykazało większe korzyści ze skojarzenia płukania płuca z podawaniem wziewnie sargramostimu, obejmujące poprawę parametrów czynności płuc w tym pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla i gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego oraz jednego biomarkera tj. glikoproteiny mycynopodobnej (KL-6). Badanie Tazawy było badaniem wielośrodkowym przeprowadzonym w Japonii z randomizacją, z grupą kontrolną, z użyciem podwójnie ślepej próby, w którym uczestniczyło 33 chorych stosujących wziewnie sargramostim w schemacie 2 razy dziennie po 125 µg przez 7 dni, a następnie co drugi dzień jedna dawka 125 µg przez 24 tygodnie łącznie oraz 31 chorych w grupie kontrolnej z użyciem placebo. W ciągu 43 tygodni zaobserwowano poprawę niektórych parametrów czynności płuc, w tym obserwowano istotną statystycznie większą zmianę gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego w porównaniu do wartości przed leczeniem (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) tj. -4,5 mmHg vs 0,17 mmHg (placebo) oraz poprawę pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. Obserwowano też redukcje KL-6 we krwi w grupie interwencyjnej w porównaniu z placebo. Nie obserwowano lepszych wyników testu 6-minutowego marszu w grupie interwencji w porównaniu z placebo.

Meta-analiza Shenga obejmującą 10 badań (tylko 4 prospektywne) z użyciem grupy kontrolnej lub bez prowadzone u dorosłych w latach 2000-2016, w tym 7, w których stosowano sargramostim w monoterapii lub wraz z innymi GM-SCF. W badaniach w tej meta-analizie uczestniczyło w sumie 115 chorych na APAP w średnim wieku 47 lat. Okres obserwacji we włączonych badaniach wynosił od 4 miesięcy do 10 lat (mediana 3,2 roku). Badania włączone do meta-analizy w odniesieniu do ważnych parametrów czynności płuc w tym zmiany gradientu tlenu pęcherzykowo-tętniczego były heterogenne, a także niektóre parametry były oceniane tylko w części badań np. pojemność życiowa płuc i natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa. U pacjentów przyjmujących GM-CSF wziewnie (5 badań) odsetek odpowiedzi był większy w porównaniu z tymi leczonymi GM-CSF podawanym podskórnie (89% vs 71%, $p < 0,001$), a łączny odsetek nawrotów wynosił odpowiednio 19% i 24% (różnica nieistotna statystycznie). Wyniki sugerowały, że stosowanie GM-CSF wziewnie przynosi korzyści w zakresie niektórych parametrów czynności płuc.

Zdaniem jednego eksperta klinicznego, który przystał swoją opinię, podawanie leku Leukine, sargramostim przynosi poprawę u około 60% chorych, opierając się na ww. badaniach i opiniach z artykułów poglądowych.

Nie udokumentowano w dostępnym piśmiennictwie wpływu wnioskowanej technologii na czas przeżyciu lub ryzyko zakażeń u chorych na APAP.

Działania niepożądane w czasie stosowania sargramostimu są niewielkie, głównie gorączka, zmęczenie oraz odczyny w miejscu wkłucia. Przy podaniu wziewnym leku działanie uboczne są znikome.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi zawartymi w zleceniu MZ, wniosek dotyczy import 168 fiolek leku w celu prowadzenia leczenia lekiem Leukine przez 24 tygodnie. Cena jednej fiołki zawierającej 250 ug leku Leukine wynosi 289,49 USD. Oszacowany koszt importu 168 fiolek leku Leukine, sargramostim, wynosi: 163 899,88 PLN wg kursu NBP z dnia 10.08.2020. Ilość chorych, którzy mogliby być leczeni tym lekiem nie została podane w zleceniu MZ ani przez eksperta klinicznego, ale na podstawie danych epidemiologicznych można przypuszczać, że liczba chorych wymagających takiego leczenia w Polsce nie przekroczy 10 na rok.

Główne argumenty decyzji

Wnioskowana technologia jest w świetle dostępnych danych z piśmiennictwa leczeniem eksperymentalnym (wskazanie pozarejestryjne) chorych z umiarkowanie nasiloną lub ciężką postacią APAP, jeśli pacjenci nie tolerują płukania całego płuca lub efekty takiego leczenia są niezadawalające. Wziewne podawanie leku Leukine, sargramostim, powinno być stosowane u pacjentów z APAP w ww. sytuacji, zgodnie z jedynymi dostępnymi obecnie rekomendacjami klinicznymi z Up-to-Date. Refundacja leku Leukine, sargramostim do stosowania

wziwnego powinna zatem dotyczyć chorych na APAP, u których płukanie całego płuca nie jest skuteczne lub nie jest tolerowane lub nie jest możliwe do zastosowania.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.11.2020, z dnia 12 sierpnia 2020 r. „Leukine (sargramostim) we wskazaniu: autoimmunologiczna proteinoza pęcherzyków płucnych (APAP)”.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 193/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry
(ICD-10: L20.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka á 300 mg, we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0).

Uzasadnienie

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy o zbliżonym wskazaniu, co analizowane (ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)), wniosek refundacyjny o finansowanie w ramach programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 47/2020 z 5 sierpnia 2020 r.].

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pacjenci dotknięci atopowym zapaleniem skóry wykazują różne prezentacje kliniczne w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego i podstawowych mechanizmów biologicznych. Zidentyfikowano łącznie 78 różnych objawów. Najczęściej występującymi objawami są: świąd, rogowacenie i lichenifikacja. W ostrej fazie zapalenia, oprócz zmian rumieniowych, mogą występować również zmiany grudkowo-wysiękowe, krwawienie, nadżerki, pęcherzyki oraz strupy, którym oprócz uporczywego swędzenia skóry mogą towarzyszyć odczucia, takie jak pieczenie, mrowienie i bolesność skóry. U niektórych pacjentów może również dojść do zakażenia całej powierzchni skóry (erythrodermia)

Dotychczasowe leczenie wnioskowanego pacjenta:

miejscowe glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, fototerapia UVB311, leczenie systemowe: cyklosporyna A, metotreksat, doustne glikokortykosteroidy (Encorton, Metypred) okazały się mało skuteczne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna



Analiza badań wtórnych, podobnie do analizy badań praktycznych, wskazuje na skuteczność dupilumabu w zakresie poprawy objawów choroby w różnych skalach. Dupilumab miał korzystny profil bezpieczeństwa we wszystkich badaniach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z podobną częstością we wszystkich leczonych grupach.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL Dupixent, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek i opryszczka jamy ustnej. W programie rozwoju atopowego zapalenia skóry opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych..

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: 26 455,03 (brutto). Preparat nie jest aktualnie refundowany w Polsce. Należy również zwrócić uwagę, że obecnie trwają prace nad oceną zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Dupixent we wskazaniu ciężka postać atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20) w ramach programu lekowego (numer zlecenia w BIP Agencji: 59/2020). We wniosku otrzymanym z MZ dla tej technologii wskazano [REDAKTOWANE]

Ze względu na możliwe zróżnicowane zużycie preparatu, wynikające z nieznaney powierzchni skóry zajętej przez stan chorobowy w obliczeniach uwzględniono 3 różne warianty. Koszt 3 miesięcznej terapii Takrolimusem wynosi:

- przy założeniu zużycia 12 opakowań po 30 g (1 tubka w tyg.) - 1 679,64 PLN brutto;*
- przy założeniu zużycia 24 opakowań po 30 g (2 tubki w tyg.) - 3 359,28 PLN brutto;*
- przy założeniu zużycia 48 opakowań po 30 g (4 tubki w tyg.) - 6 718,56 PLN brutto.*

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W oparciu o oszacowania przedstawione w AWA nr: OT.4331.11.2020: „Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: »Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)«” można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. ■■■ osób. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u ■■■ pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ■■■ PLN brutto.

W przypadku technologii alternatywnej (Takrolimus w postaci maści), w zależności od przyjętego zużycia, koszt leczenia ■■■ pacjentów przez 3 miesiące wyniesie od 335 928 PLN do 1 343 712 PLN brutto.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną stanowią preparaty Takrolimusu w postaci maści, jednak skuteczność jest mniejsza niż substancji już stosowanych u pacjenta.

Uwaga Rady

Rada sugeruje jak najszybsze uruchomienie programu lekowego, co pozwoli zmniejszyć koszty leczenia z atopowym zapaleniem skóry, poprzez zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka, które nie mogą być zastosowane przypadku RDTL.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr OT.422.81.2020, z dnia 12 sierpnia 2020 r. „Dupixent (dupilumab) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20.0)”.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 194/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Inlyta (aksytynib), tabletki á 5 mg, we wskazaniu:
rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64)
– IV linia leczenia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Inlyta (aksytynib), tabletki á 5 mg, we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak jasnokomórkowy nerki stanowi ok 65-75% wszystkich nowotworów nerkowokomórkowych. Rokowanie w stadium rozsiewu (chorzy poddawani III lub kolejnym liniom leczenia) jest niekorzystne. Biorąc pod uwagę stosowane wcześniej leki (sunitynib, kabozatynib, niwolumab), ich działania niepożądane, dobry stan ogólny pacjenta oraz dostępne dane z piśmiennictwa, we wnioskowanym przypadku lekarz prowadzący zaproponował leczenie w IV linii aksytynibem. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., produkt leczniczy Inlyta (aksytynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Słabej jakości dowody naukowe pochodzą wyłącznie z jednoramiennych badań eksperymentalnych II fazy, analiz retrospektywnych i opisów przypadków. Wyniki prac sugerują możliwą skuteczność aksytynibu, w postaci częściowej lub rzadziej całkowitej odpowiedzi na leczenie, brak jest danych pochodzących z badań randomizowanych, pozwalających jednoznacznie potwierdzić korzyści płynące z jego stosowania. Oceniane wskazanie jest jednak, mimo to, wskazaniem on-label (choć w badaniu na podstawie, którego zarejestrowano lek Inlyta udział brali pacjenci po jednej linii leczenia systemowego).



Bezpieczeństwo stosowania

Poważne działania niepożądane występują stosunkowo często, ale w dostępnych raportach nie odnotowano przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ani zgonu z powodu ich wystąpienia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna (choć należy mieć na uwadze wątpliwości związane z ograniczonymi dowodami naukowymi, stanowiącymi podstawę do takiego wnioskowania).

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznej terapii aksytynibem oceniany na podstawie obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia z 18 lutego 2020 będzie wyższy od kosztu terapii sorafenibem.

Dostępne obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod przebieg leczenia pacjenta, stan refundacyjny w Polsce, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię lekarza prowadzącego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną, będzie stanowił sorafenib. Brak jest danych pozwalających bezpośrednio porównać jego skuteczność kliniczną z aksytynibem, w IV linii leczenia. W II linii leczenia obserwowano znamienne zwiększenie mediany przeżycia bez progresji na korzyść aksytynibu.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr OT.422.82.2020, z dnia 12 sierpnia 2020 r. „Inlyta (aktytynib) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia”.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 195/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku o projekcie programu „Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej u chorych na najczęstsze nowotwory hematologiczne”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej u chorych na najczęstsze nowotwory hematologiczne” miasta Wałbrzycha, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez miasto Wałbrzych, zakładający przeprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom wśród osób leczonych z powodu złośliwych nowotworów hematologicznych. Program ma być realizowany w latach 2020-2024. Planowane koszty całkowite zostały oszacowane na 224 200 zł. Program ma być finansowany z budżetu miasta Wałbrzycha. Opiniowany projekt realizuje następujące priorytety: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego” oraz „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii” należące do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469). Głównym założeniem projektu programu jest „zmniejszenie zapadalności na inwazyjną i nieinwazyjną chorobę pneumokokową u chorych z miasta Wałbrzycha z najczęstszymi nowotworami hematologicznymi w latach 2020-2024”. Populację docelową programu będą stanowić mieszkańcy Wałbrzycha leczeni z powodu złośliwych nowotworów hematologicznych (m.in. przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak plazmocytowy i chłoniaki nieziarnicze). W ramach programu planowane jest wykonanie szczepień przeciwko pneumokokom, a także prowadzenie działań informacyjno-edukacyjnych. Zgodnie z treścią projektu programu, osoby spełniające kryteria włączenia do programu zostaną zaszczepione 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV-13). Istnieją wystarczające dowody, aby rekomendować stosowanie PCV-13 wśród grup osób z obniżoną odpornością wywołaną przez nowotwory złośliwe (NACI 2016, IDSA 2013, ACIP 2012).



Ponadto, rekomendacje wskazują, że szczepienia przeciwko pneumokokom są zalecane we wczesnym stadium przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukemia – CLL) (ESMO 2015, ASCO 2015, PTOK 2013). Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi PCV-13 w przypadku pacjentów z CLL jest bezpieczna oraz wywołuje skuteczną odpowiedź immunologiczną u znacznej części pacjentów. Większość rekomendacji wskazuje, że dorośli z upośledzoną odpornością w przebiegu określonych chorób, którym zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom, powinni otrzymać PCV-13 (CDC 2017, NACI 2016, ACIP 2015, ACIP 2012).

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.63.2020, Warszawa, sierpień 2020 „Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej u chorych na najczęstsze nowotwory hematologiczne” realizowany przez: Miasto Wałbrzych oraz Aneksu „Szczepienia przeciwko pneumokokom wśród osób starszych – wspólne podstawy oceny” z grudnia 2018 r.”.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 196/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej
w zakresie przeciwdziałania zakażeniom meningokokowym
w mieście Ostrowiec Świętokrzyski”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie przeciwdziałania zakażeniom meningokokowym w mieście Ostrowiec Świętokrzyski”, pod warunkiem uwag wskazanych w raporcie analitycznym AOTMIT.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń meningokokowych w populacji dzieci urodzone w 2019 r. i latach następnych, które ukończyły 12 m.ż., zamieszkałe w mieście Ostrowiec Świętokrzyski, łącznie 2400 osób (63% populacji docelowej).

*Szczepienia przeciwko zakażeniom *Neisseria meningitidis* we wnioskowanej populacji są w Polsce zalecane, ale nie są obowiązkowe i nie są finansowane ze środków publicznych.*

Opiniowany projekt realizuje priorytet zdrowotny: „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii” określony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

Odnalezione dowody naukowe dot. szczepień przeciwko meningokokom wskazują na ich istotną skuteczność kliniczną, szczególnie w populacji o wysokim wskaźniku zapadalności na inwazyjną chorobę meningokokową (Bechini i wsp. 2012; Safadi i wsp. 2006; Campbell 2007). Od wprowadzenia rutynowych szczepień p/MenC w Wielkiej Brytanii zredukowano liczbę zachorowań na inwazyjną chorobę meningokokową o blisko 97%, w przedziale czasowym 1998 - 2008 (Trotter i wsp. 2009).

Bezpieczeństwo stosowania szczepionek w ocenianym wskazaniu zostało potwierdzone w odnalezionych badaniach oraz w opinii eksperckiej. Najczęstszymi powikłaniami są gorączka, drażliwość (szczególnie u małych dzieci), zaczerwienienie w miejscu podania szczepionki, a czasami bóle głowy, wymioty oraz bóle mięśniowe (Safadi 2006, Conterno 2010). Ponadto



w rekomendacjach klinicznych zaznacza się, że niepożądane odczyny poszczepienne są rzadkością, a zgodnie ze stanowiskiem ATAGI (Australia, 2014) celem przeciwdziałaniu gorączce u dzieci poniżej 2. r.ż. zaleca się podawanie przed szczepieniem profilaktycznie odpowiedniej dawki paracetamolu.

Globalne zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia od wielu lat wskazują na konieczność włączenia szczepień p/meningokokom do powszechnych programów szczepień, szczególnie w krajach o wysokiej częstotliwości występowania zakażeń meningokokowych (>2-10 przypadków/100 tys. osób rocznie) i w grupach podwyższonego ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby meningokokowej, w tym m. in. u dzieci i młodzieży przebywającej w szkołach z internatem. Istnieją natomiast rozbieżności w rekomendacjach dotyczących przeprowadzaniu rutynowych szczepień przeciwko meningokokom w wieku przewidzianym przez wnioskodawcę. Wytyczne FEMS 2007, NCIRS 2009, MLF 2012, STIKO 2014, PHAC 2015 rekomendują tego typu interwencje. Górna granica wieku dla stosowania szczepionek przeciwko meningokokom wśród niemowląt wynosi w większości przypadków 23 m.ż. (ATAGI 2018, AAP 2016, PHAC 2015, SITKO 201413, ACIP 2013). Grupa STIKO zaleca jak najszybsze możliwe szczepienie ochronne z zastosowaniem szczepionki skoniugowanej p/MenC dla wszystkich dzieci od 12. do 23. m.ż. Natomiast AAP 2014 podkreśla, że rutynowe szczepienia przeciw meningokokom nie są rekomendowane w populacji dzieci zdrowych od 2 m.ż. do 10 r. Polskie Towarzystwo Pediatryczne (2012) zaznacza, że powinny być wspierane wszelkie akcje prowadzone przez samorządy lokalne i organizacje społeczne z użyciem skoniugowanych szczepionek meningokokowych u dzieci i niemowląt.

Zgodnie z Conterno i wsp. (2010) we wszystkich badaniach dotyczących szczepionek MCC obserwowano wysokie miana przeciwciał, u 97–100% niemowląt $SBA \geq 8$. Potwierdzono też, że skoniugowane szczepionki meningokokowe są wysoce immunogenne i zdolne indukować odpowiedź pierwotną jak i długotrwałą pamięć immunologiczną u niemowląt.

Szczepienia profilaktyczne przeciwko zakażeniom bakteriami *N. meningitidis* są efektywne kosztowo, ale w populacjach o dużym rozpowszechnieniu zakażeń (NACI, 2014).

Uwagi do programu:

- 1) Należy dążyć w pierwszej kolejności do szczepienia dzieci w subpopulacjach narażonych na wyższe ryzyko zachorowania (np. dzieci korzystających ze żłobków), co pozwoli zwiększyć efektywność programu.
- 2) W zakresie celów i mierników efektywności, należy sformułować je w sposób pozwalający na ocenę ich efektywności oraz określić konkretne wartości, które będzie można zmierzyć po zakończeniu programu.
- 3) Należy uwzględnić ocenę jakości udzielanych świadczeń.

- 4) *Należy przygotować narzędzie do oceny efektywności prowadzonych akcji edukacyjno-informacyjnych.*
- 5) *Należy zaplanować, w projekcie, przygotowania protokołu edukacyjnego (przewodnika), na podstawie którego realizowana będzie edukacja. Nie ma więc pewności co do spójności przekazywanych treści przez zaangażowanych w proces profesjonalistów.*

Tryb wydania stanowiska

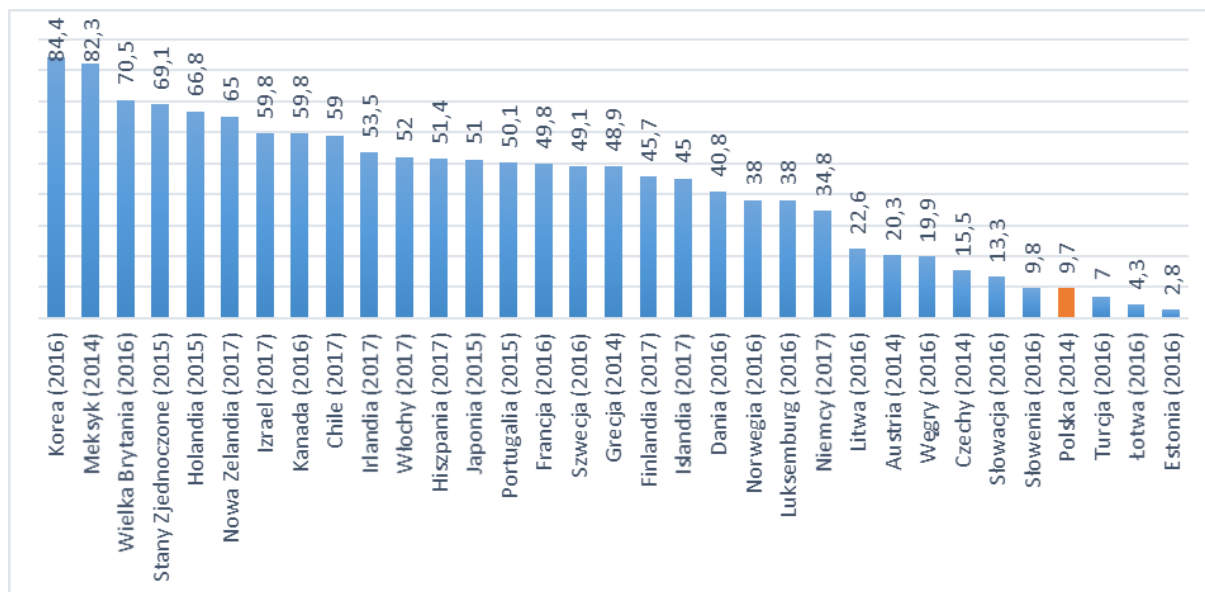
Stanowisko wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.65.2020, Warszawa, sierpień 2020 „Program polityki zdrowotnej w zakresie przeciwdziałania zakażeniom meningokokowym w mieście Ostrowiec Świętokrzyski” realizowany przez: Ostrowiec Świętokrzyski oraz Aneksu „Programy profilaktyki zakażeń meningokokowych – wspólne podstawy oceny” z listopada 2019 r.”.

Opinia Rady Przejrzystości
nr 197/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku
w sprawie umieszczenia produktów znajdujących się w grupie
limitowej 247.0 „Szczepionki przeciw grypie” w wykazie leków
bezpłatnych dla pacjentów po 75 roku życia

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne umieszczenie produktów znajdujących się w grupie limitowej 247.0 „Szczepionki przeciw grypie” w ramach listy leków bezpłatnych dla pacjentów po 75 roku życia, pod warunkiem, iż w grupie tej umieszczone będą wszystkie szczepionki przeciw grypie trójwalentne i cztero-walentne przygotowane na sezon 2020/2021 zgodnie z zaleceniami WHO.

Uzasadnienie

Polska należy do krajów o najniższym poziomie wyszczepialności przeciwko grypie wśród krajów OECD. Co dobrze ilustrują dane z 2018 r. dla populacji powyżej 65 r.ż.



Źródło: Opracowanie AOTMiT (na podstawie danych OECD)

Szczepionki na dany sezon opracowywane są zgodnie z zaleceniami WHO i dzielą się na cztero-walentne (np. Vaxigrip Tetra, Flucelvax Tetra, Influvac Tetra i Fluarix Tetra) oraz trójwalentne (np. Influvac).

Osoby po 75 roku życia należą do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu i groźnych powikłań zarówno infekcji grypowej jak też stale rozwijającej się epidemii Covid-19.

Jest to grupa wiekowa, która powinna podlegać szczególnej trosce i w maksymalnym stopniu powinna być zabezpieczona przed rozwojem grypy.

Dowody naukowe

Badania Hak E. i wsp publikowane w Arch. Intern.Med w 2005 r i Nichol L. i wsp. z N. Engl J. Med. Z 2003 roku wskazują, iż szczepienia osób starszych zmniejszają śmiertelność z powodu grypy o około połowę.

Amerykańska agencja CDC osoby starsze zalicza do grup wysokiego ryzyka, których szczepieniu należy poświęcić szczególną uwagę.

Brak dowodów naukowych aby uznać jedne szczepionki przeciwgrypowe za skuteczniejsze od innych w odniesieniu do istotnych klinicznie dla pacjenta punktów końcowych.

Problem ekonomiczny

Problem obciążenia budżetu płatnika publicznego zależy od dwóch parametrów – ceny szczepionki i liczby zaszczepionych. W zakresie minimalizacji ceny szczepionki konieczne jest zapewnienie konkurencji pomiędzy dostawcami szczepionek na sezon 2020 / 2021 zgodnie z zaleceniami WHO. Należy dopuścić do konkurencji wszystkie szczepionki a wobec braku istotnych różnic w efektach klinicznych o wyborze szczepionki winna decydować cena.

W odniesieniu do liczby zaszczepionych, aktualnie nie można jej racjonalnie przewidzieć, gdyż tradycyjnie niski poziom wyszczepień może radykalnie wzrosnąć o ile:

- 1) Minister Zdrowia zainicjuje kampanię medialną promowania szczepień przeciwko grypie i przeciwko pneumokokom aby zminimalizować skutki spodziewanej interferencji zachorowalności na grypę sezonową z trwającą epidemią Covid-19.
- 2) Lekarze Rodzinni otrzymają zachęty do szczepienia ich podopiecznych (zapłatę za zaszczepionego) oraz ułatwienia (prawo do posiadania szczepionek w praktyce – dotychczas przepisy tego nie przewidują).
- 3) Wprowadzona zostanie rywalizacja między samorządami w poziomie wyszczepień na ich terytorium, stymulująca do ułatwiania mieszkańcom przeprowadzanie szczepień.

Główne argumenty decyzji

Zbieg epidemii Covid-19 i wysokiej częstości grypy sezonowej może grozić znacznymi perturbacjami w opiece zdrowotnej i zwiększeniem konsekwencji zdrowotnych każdej z tych infekcji.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4320.20.2020 z dnia 13.08.2020 r. „Opracowanie dotyczące oceny zasadności umieszczenia produktów znajdujących się w grupie limitowej 247.0, Szczepionki przeciw grypie w ramach listy leków bezpłatnych dla pacjentów po 75 roku życia”.