



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.47.2021.LAn

Protokół nr 44/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 27 września 2021 roku
w formie wideokonferencji

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:07.

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

1. Maciej Karaszewski
2. Dorota Kilańska
3. Tomasz Młynarski
4. Michał Myśliwiec
5. Rafał Niżankowski
6. Jakub Pawlikowski
7. Piotr Szymański
8. Anetta Undas

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Tomasz Pasierski

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Cablivi (caplacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M 31.1)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ruconest (conestatum alfa) we wskazaniu: leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. hereditary angioedema, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO we wskazaniu: do postępowania dietetycznego u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q (ICD-10: E88.8).
6. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach:
 - zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
 - zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka;



- niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka;
 - zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie;
 - choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
 - terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową;
 - ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
 - schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na:
 - a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA,
 - b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR,
 - c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR,
 - d) nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K50)”.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.
9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program kompleksowej terapii i rehabilitacji osób w wieku 0-25 z terenu Miasta Zabrze”.
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował dane w zakresie leku Cablivi (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. zakrzepowej plamicy małopłytkowej.

Rada wysłuchała stanowisk przedstawiciela pacjentów oraz eksperta z dziedziny medycyny, dopuszczonych do udziału w posiedzeniu. Ekspert odpowiadał także na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anetta Undas, a w późniejszej dyskusji Rady uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Anetta Undas, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Ruconest (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji Rady, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, uczestniczyli: Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Rafał Niżankowski i Anetta Undas.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Głos zabrał Tomasz Młynarski, po czym analityk Agencji przedstawił prezentację o środku spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. postępowania dietetycznego w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski, a w dyskusji Rady uczestniczyli: Piotr Szymański, Tomasz Młynarski, Michał Myśliwiec i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji omówił kwestie dot. produktu leczniczego Raxone (import docelowy) we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Piotr Szymański.

W dyskusji Rady głos zabrali: Anetta Undas, Piotr Szymański i Michał Myśliwiec.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancje czynne dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w wielu wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawił Piotr Szymański.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Piotr Szymański, Rafał Niżankowski, Jakub Pawlikowski i Anetta Undas.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Propozycję opinii Rady o programie lekowym B.32. dot. leczenia choroby Leśniowskiego – Crohna przedstawił Maciej Karaszewski, a następnie analityk Agencji opisał zakres zamian proponowanych w programie.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Piotr Szymański, Anetta Undas, Maciej Karaszewski, Jakub Pawlikowski i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji zaprezentował zamiany proponowane w programie lekowym B.55. dot. leczenia WZJG, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

Piotr Szymański doprecyzował treść uchwały, po czym zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji omówił założenia programu polityki zdrowotnej m. Zabrze dot. kompleksowej terapii i rehabilitacji.

We wstępnej dyskusji Rady uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Piotr Szymański i Rafał Niżankowski, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

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

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:27.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 113/2021 z dnia 27 września 2021 roku
w sprawie oceny leku Cablivi (caplacizumabum) w ramach programu
lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy
małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cablivi (caplacizumabum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 1 ml, kod EAN: 05909991413385, w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zakrzepową plamicą małopłytkową (TTP) to bardzo rzadka (2-6 przypadków na 1 mln), nabyta mikroangiopatia zakrzepowa, związana ze spadkiem aktywności metaloproteinazy ADAMTS13 (często wskutek powstania blokujących ten enzym autoprzeciwciał), odpowiedzialnej za rozpad ultradużych multimerów czynnika von Willebranda (vWF). TTP prowadzi do powstawania agregatów płytkowych i małopłytkowość ze zużycia, a także niedokrwistości hemolitycznej i objawów niedokrwienia narządów, najczęściej ośrodkowego układu nerwowego. Wyróżnia się 2 postaci TTP tj. pierwotną, niezwiązaną ze współistniejącą chorobą i wtórną, związaną z chorobami autoimmunologiczną, infekcjami, zwykle wirusowymi oraz rzadko stosowaniem leków np. tiklopidyny, pegylowanego interferonu, a także z ciężką. Większość chorych stanowią osoby młode lub w średnim wieku, częściej kobiety. Choroba obciążona jest dużą śmiertelnością, którą plazmaferezy zmniejszają do 10-20%. Typową cechą TTP jest duże ryzyko nawrotu choroby, szacowane na 15% w ciągu 2 miesięcy. Przebycie TTP ma negatywny wpływ na rokowanie, w tym czas przeżycia, zwiększając ryzyko chorób autoimmunologicznych i nadciśnienia tętniczego.



Wg. NFZ, w ostatnich latach TTP rozpoznawano w Polsce 250-300 chorych rocznie, ale liczba chorych, u których stosowano plazmaferezę wynosiła 10-20 rocznie.

Zgodnie z rekomendacjami towarzystw podstawą leczenia nabytej TTP jest wymiana osocza, powtarzana do czasu normalizacji liczby płytek, typowo łączona z leczeniem immunosupresyjnym, najczęściej kortykosteroidami. Dodatkowo w terapii tej choroby, zwłaszcza w przypadkach opornych na leczenie, można rozważyć rituksymab, cyklosporynę, cyklofosfamid.

Kaplacyzumab to humanizowana biwalentna nanocząsteczka, która łącząc się z domeną A vWF zapobiega jego wiązaniu z płytkami i w konsekwencji tworzeniu agregatów płytkowych, obniżająca także przejściowo poziom vWF i czynnika VIII we krwi. Kaplacyzumab zarejestrowany w Unii Europejskiej w roku 2018 ma status leku sierocego. Wymieniono go w zaleceniach ISTH z roku 2020 jako lek do podawania podskórnego w pierwszym lub nawracającym epizodzie ostrego TTP (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów). Największe korzyści z terapii kaplacyzumabem obserwowano po podaniu leku na początku leczenia, nawet jeszcze przed uzyskaniem wyników oznaczenia aktywności ADAMTS13 w osoczu.

Dowody naukowe

Kaplacyzumab był skuteczny w leczeniu nabytej TTP, co wykazały 2 badania RCT tj. TITAN (faza 2) z 2016 roku i HERCULUS (rejestracyjne, faza 3) z 2019 roku. W badaniu HERCULUS wykazano znamienne skrócenie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej kaplacyzumab wraz ze standardowym postępowaniem ($n=72$, średni wiek 46 lat), w porównaniu z grupą leczoną plazmaferezami w połączeniu z immunosupresją ($n=73$) - wskaźnik częstości zdarzenia $ERR=1,55$ ($p=0,01$). Wszystkie nawroty choroby występowały około 3-krotnie rzadziej w grupie kaplacyzumabu. Różnice co do częstości późnego nawrotu nabytego TTP, opornych na leczenie przypadków oraz zgonów między 2 grupami nie były istotne. Złożony punkt końcowy obejmujący zgon związany z nabytym TTP oraz epizody wczesnego nawrotu/zaostżenia tej choroby lub poważnego zdarzenia zakrzepowatorowego występował o 75% rzadziej w grupie leczonej kaplacyzumabem. Dodanie kaplacyzumabu zmniejszyło liczbę zabiegów plazmaferezy oraz czas hospitalizacji i przebywania na oddziale intensywnej terapii.

Korzyści ze stosowania kaplacyzumabu potwierdziły badania obserwacyjne z kohortą historyczną jako komparatorem, w tym brytyjskie retrospektywne Dutt ($n=81$ chorych leczonych kaplacyzumabem; 4 chorych < 18. roku życia) i francuskie prospektywne Coppo, oba z 2020 roku ($n=90$ chorych leczonych kaplacyzumabem). W populacji pediatrycznej, dostępne są 3 opisy przypadków poza pacjentami z badania Dutta i wsp. Zgodnie z charakterystyką produktu,

na podstawie danych u osób dorosłych opracowano populacyjny model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny, opisujący interakcję między kaplacyzumabem i antygenem vWF u osób dorosłych po dożylnym i podskórnym podaniu kaplacyzumabu w różnych dawkach. Stwierdzono, że w wieku od 2 do 18 lat „ekspozycja i supresja vWF:Ag będą podobne jak u dorosłych, gdy 10 mg/dobę jest stosowane u dzieci o masie ciała ≥ 40 kg i gdy 5 mg/dobę jest stosowane u dzieci o masie ciała < 40 kg.”

Działania niepożądane kaplacyzumabu, raportowane u ponad 10% leczonych w badaniu RCT HERCULES, obejmują krwawienia z nosa lub dziąseł, gorączkę, nudności, pokrzywka, ból głowy, zawroty głowy, parestezję, zaparcia. Rzadziej występujące powikłania to incydenty zakrzepowo-zatorowe (ok. 5%) oraz krwawienia wewnętrzne (sporadycznie). U chorych < 18 . roku życia nie opisywano istotnych działań niepożądanych kaplacyzumabu.

Ekspert kliniczny wyraził pozytywną opinię o objęciu refundacją kaplacyzumabu do leczenia nabytej TTP.

Problem ekonomiczny

Liczba chorych, u których powinno się zastosować kaplacyzumab jest trudna do oszacowania wobec braku danych epidemiologicznych z Polski, a

(brak kodu dla nabytej TTP w ICD10). Analiza wpływu na budżet została oparta na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia. Produkt leczniczy kaplacyzumab (Cabliwi) ma być dostępny w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Inne leki nie były oceniane we wskazaniu zawartym we wniosku.

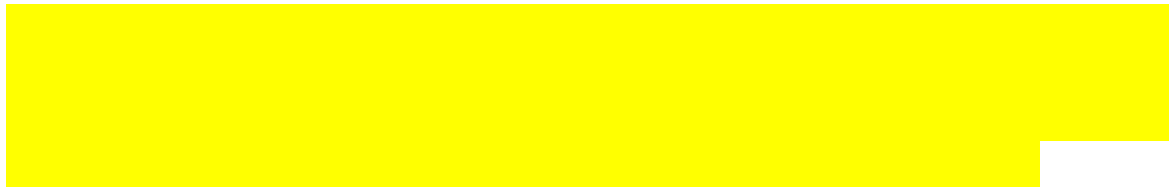
Przyjmując 2-letni horyzont czasowy, objęcie refundacją produktu leczniczego Cabliwi spowoduje

Rekomendacje refundacyjne tj. NICE 2020 (wskazania identyczne jak w proponowanym programie lekowym), SMC 2020, francuskie HAS 2020, i niemieckie IQWiG 2020, są pozytywne dla kaplacyzumabu; dwie rekomendacje kanadyjskie CADTH 2020 i australijskie PBAC 2020 są negatywne ze względu na m.in. brak danych co do skuteczności w odniesieniu do przeżycia i efektów odległych.

Główne argumenty decyzji

1. Kaplacyzumab jest skuteczniejszy w leczeniu ostrego epizodu nabytego TTP niż standardowe postępowanie.
2. Program lekowy został przygotowany właściwie, jednak trudno oszacować związanych z objęciem leku refundacją.

3.



4. *Dodatkowo, ponieważ skuteczność leku w długoterminowym zapobieganiu nawrotów nie została określona, wnioskodawca powinien zobowiązać się do zwrotu kosztów kolejnego leczenia w przypadku nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.34.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)«, data ukończenia: 16.09.2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów oraz eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Ablynx NV.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ablynx NV 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: Ablynx NV.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 114/2021 z dnia 27 września 2021 roku
w sprawie oceny leku Ruconest (conestatum alfa) we wszystkich
zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Ruconest (conestatum alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.m., fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN 08718309680077, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Lek powinien być wydawany bezpłatnie, w aptece na receptę. Lek powinien należeć do wspólnej grupy limitowej, wraz z innymi produktami stosowanymi w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert) oraz syntetyczny inhibitor receptora bradykininy (Firazyr).

Rada zwraca uwagę na konieczność obniżenia ceny leku do poziomu porównywalnego

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej, powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej niesymetryczny i dobrze odgraniczony. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany jest z niedoborem (typ I) lub zmniejszoną aktywnością (typ II) inhibitora C1-esterazy (C1-INH), skutkującą niehamowaną aktywacją układu dopełniacza.

Wg. NFZ, w ciągu 8 lat (2013-2020) leczono 423 pacjentów z HAE, z których 72 (17%) rozpoczęło leczenie przed ukończeniem 18 roku życia. Rocznie przybywało średnio 53 nowych pacjentów. Mediana napadów wymagających leczenia wyniosła 9, z zakresem 1-784, w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta.

Obecnie dostępny jest w Polsce ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert) oraz syntetyczny inhibitor receptora bradykininy (Firazyr). Ruconest jest rekombinowanym inhibitorem C1 esterazy (był refundowany w Polsce do końca



sierpnia 2020 r). Wniosek refundacyjny dotyczy zarówno pacjentów dorosłych, jak i osób przed ukończeniem 18 roku życia.

Dowody naukowe

Konestat był skuteczny w przerywaniu napadów HAE i dobrze tolerowany zarówno w randomizowanych dwóch badaniach w stosunku do placebo jak też badaniach o niższej wiarygodności. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do koncentratu ludzkiego inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu przeprowadzono w oparciu o wyniki: RCT I.M.P.A.C.T.1/2 dla porównania koncentrat inhibitora C1 esterazy (C1-inh) 20 j./kg vs 10 j/kg vs PLC; przeprowadzonego również wśród pacjentów pediatrycznych (2-13 lat) z HAE; RCT FAST-3 dla porównania ikatybantu (IKA) 30 mg vs PLC; otwarte jednoramienne badanie kliniczne fazy III HGT-FIR-086, oceniającego IKA, przeprowadzonego wśród pacjentów pediatrycznych (2-17 lat) z HAE.

Z uwagi na ich wysoką heterogeniczność nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnej ilościowej metaanalizy wyników, które umożliwiłyby wnioskowanie o skuteczności interwencji. Ponieważ początek łagodzenia objawów jest najważniejszym wskaźnikiem skuteczności klinicznej interwencji stosowanych w napadach HAE, porównano je w badaniach o najwyższym stopniu wiarygodności.


Najszybszy początek łagodzenia objawów odnotowano u pacjentów przyjmujących ludzki C1-inh (41min), u otrzymujących konestat alfa 75 min, natomiast po leku ikatybant 120 min. W przypadku dzieci wyniki uzyskane dla konestatu alfa i ikatybantu były identyczne (60 min), zaś ludzki C1-inh wykazał skuteczność przed upływem 30 min.

Konestat jest bezpieczny, z objawami niepożądanymi zbliżonymi do placebo i nie wywoływał wytwarzania przeciwciał.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie Ruconestu [redacted], z perspektywy NFZ, od Firazyru [redacted] od stosowania Berinertu [redacted]. (z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [redacted]). Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted], co przekłada się na urzędową cenę zbytu [redacted]. Cena zgodna z art. 13 ustawy o refundacji wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej.

Główne argumenty decyzji

1. *Skuteczność kliniczna w przerywaniu napadów obrzęku naczyńioruchowego u pacjentów z HAE;*
2. ;
3. *Trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne.*
4. *Mechanizm wszystkich trzech z analizowanych substancji czynnych, mimo różnych mechanizmów działania, prowadzi do uzyskania takiego samego wyniku klinicznego – co uzasadnia umieszczenie ich w jednej grupie limitowej.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.15.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu leczenie ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1”, data ukończenia: 14 września 2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. 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 Pharming Group N.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pharming Group N.V. 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: Pharming Group N.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 115/2021 z dnia 27 września 2021 roku

w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO, proszek, puszka 400 g, kod GTIN: 7613287234636, we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej, jako środka dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.

Rada Przejrzystości uznaje za konieczne [redacted] lub obniżenie ceny produktu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nadwrażliwość pokarmowa to nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe. Mechanizm nadwrażliwości pokarmowej może mieć charakter immunologiczny (alergia pokarmowa) lub nieimmunologiczny (nietolerancja pokarmowa). Szacuje się, że odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6-8%, natomiast częstość alergii na białka mleka krowiego (BMK), potwierdzonych oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2-3%. Większość dzieci z nadwrażliwością pokarmową rozpoznaną i leczoną w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym „wyrasta” z tej choroby (ok. 80% do 4.-5. roku życia).



Podstawą leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym BMK, u niemowląt i dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej. Polega ona na czasowym lub stałym usunięciu z żywienia chorego dziecka szkodliwego lub źle tolerowanego składnika pokarmowego z jednoczesnym wprowadzeniem w jego miejsce składników zastępczych, o równoważnych wartościach odżywczych. W diecie eliminacyjnej najczęściej stosuje się hydrolizaty białkowe. W przypadku braku zadowalającego efektu klinicznego należy zastosować dietę elementarną, w której źródłem energii są pojedyncze aminokwasy.

Według danych NFZ liczba pacjentów poniżej 18 r.ż., u których w 2020 r. zrefundowano śsspż z grup limitowych obejmujących mieszanki elementarne, wyniosła 13 537 osób, z czego dzieci do 5. roku życia stanowiły ponad 97,5%.

Alfamino HMO to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do postępowania dietetycznego w przypadku ciężkiej alergii na białka mleka krowiego i/lub złożonej alergii na białka pokarmowe. Produkt ten zawiera oligosacharydy mleka kobiecego (HMO): 2'-Fukozyloolaktozę i lakto-N-neotetraozę.

Wnioskowane wskazanie, obejmujące postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej, jest nieco szersze od wskazania zarejestrowanego. Wskazanie zgodne z etykietą produktu Alfamino HMO nie obejmuje bowiem „innych stanów wymagających zastosowania diety elementarnej”. Według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję chodzi tu o: zespół krótkiego jelita (u niektórych pacjentów), eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego (przede wszystkim przełyku), niektóre postaci ostrej fazy choroby Crohna u najmłodszych chorych dzieci, ciężkie niedożywienie, niekiedy w zapaleniu trzustki i popromiennym zapaleniu jelit.

Obecnie ze środków publicznych jest finansowanych 6 mieszanek elementarnych w ramach 3 grup limitowych:

- dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt (Neocate LCP¹);
- dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci (Nutramigen PURAMINO²);

¹ Wskazany w postępowaniu dietetycznym u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

² Wskazany do stosowanego u niemowląt od urodzenia i dzieci z ciężką postacią alergii na białko mleka krowiego oraz nietolerancją różnego rodzaju żywności, u których zastosowanie w postępowaniu dietetycznym hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy nie przyniosło

- *dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla dzieci > 1 r.ż. (Nutramigen PURAMINO JUNIOR³ oraz Neocate Junior o smakach neutralnym, truskawkowym i waniliowym⁴).*

Dowody naukowe

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował badań, w których stosowano wnioskowaną technologię Alfamino HMO. Przedstawione w analizie badania dotyczą produktu Alfamino (zbliżonego składem do produktu wnioskowanego) oraz Alfamino Infant (stosowanego we wnioskowanej populacji), które nie zawierają komponenty HMO. Są to randomizowane badanie Nowak-Węgrzyn 2015 (którego jakość została oceniona w skali Jadada na 3/5 punktów) oraz jednoramienne badania obserwacyjne – abstrakty konferencyjne Vandenplas 2019 i Cekola 2019 (ocenione w skali NICE na 6/8 punktów).

W badaniu Nowak-Węgrzyn 2015 oceniono hipoalergiczną preparatu AAF firmy Nestle Nutrition względem produktu Neocate w populacji niemowląt od 2. mies. życia i dzieci do 12 r.ż. z alergią na BMK (bez precyzyjnego określenia, że populacja obejmuje ciężką alergię). Badanie przeprowadzone zostało na małej grupie pacjentów liczącej 37 osób, wobec czego nie osiągnięto mocy statystycznej. Podczas podwójnie zaślepionej próby prowokacyjnej, trwającej 7 dni, nie stwierdzono wystąpienia reakcji alergicznych u żadnego z chorych w obu grupach. W drugim etapie badania obejmującym otwartą próbę prowokacyjną (czas trwania do 9 dni), do której przystąpiło 33 dzieci po ukończeniu pierwszego etapu, pacjentom podawano jedynie Alfamino. Rejestrowano spożycie produktu, częstotliwość wypróżnień, kolor, konsystencję i zapach stolca oraz częstotliwość wzdęć, ulewania i wymiotów. Podczas tego zarejestrowano jedynie, że u 12% (4 z 33) badanych dzieci wystąpiły wymioty.

Z kolei wyniki badania Vandenplas 2019, w którym oceniano parametry antropometryczne u dzieci stosujących preparat Alfamino w czasie pierwszych 9 miesięcy życia, wskazały na prawidłowe tempo wzrostu dzieci, zgodne ze standardami WHO.

Bezpieczeństwo produktu Alfamino zostało ocenione na podstawie badania Nowak-Węgrzyn 2015 w ramach otwartej próby prowokacyjnej. W badaniu nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, a pozostałe dotyczyły zakażenia górnych dróg oddechowych, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzeń skóry

efektu, a także w alergii na białko sojowe i w przypadkach, gdy wskazane jest zastosowanie mieszanki elementarnej zwyczajnej.

³ *Wskazany w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego, w alergii wielopokarmowej i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna.*

⁴ *Wskazane w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.*

i tkanki podskórnej (rumień wokół ust, świąd skóry), występując u pojedynczych pacjentów (maks. 3% chorych).

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również wyniki badania Cekola 2019, w którym 70% (100 z 144) chorych stanowiły niemowlęta ze zdiagnozowaną alergią na BMK (84% dzieci alergia o ciężkim przebiegu), natomiast u 3,5% (5/144) badanych zdiagnozowano zespół złego wchłaniania. W badaniu w 4 mies. okresie obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 6/144 (4,2%) chorych. Jednak w 83% nie były one związane ze stosowanym preparatem, tj. Alfamino Infant.

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki badań dotyczących właściwości oligosacharydów mleka kobiecego (Puccio 2017, Nestle 2017, Berger 2016, Steenhout 2016). Badanie Puccio 2017 (N=175) dotyczyło porównania zdrowych niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym i dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym wzbogaconym HMO. Stosowanie mieszanki HMO wiązało się z niższą zgłaszaną przez rodziców zachorowalnością na zapalenie oskrzeli, rzadszym zgłaszaniem zdarzeń niepożądanych oraz rzadszym stosowaniem leków przeciwgorączkowych i antybiotyków. We wnioskach z badania autorzy stwierdzili, iż mieszanka z komponentą HMO jest bezpieczna, dobrze tolerowana i wspomaga prawidłowy wzrost.

Wszystkie wytyczne dotyczące stosowania mieszanek mlekozastępczych u dzieci z alergią na BMK potwierdzają zasadność stosowania preparatów mlekozastępczych opartych na mieszaninie aminokwasów (AAF). Wprawdzie produkty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) są dobrze tolerowane przez większość niemowląt i dzieci (90%), jednak u dzieci z ciężkimi objawami alergii lub, u których stosowanie EHF jest nieskuteczne, zaleca się przejście na produkty AAF. Są one zalecane wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w wywiadzie i/lub objawów alergii o bardzo ciężkim nasileniu, jeśli w czasie stosowania preparatów EHF objawy alergii nie ustępują, u dzieci z alergią IgE-niezależną na BMK o ciężkim nasileniu (eozynofilowe gastroenteropatie, enteropatie, zapalenie jelit indukowane białkami pokarmowymi) (BSACI 2014) i u dzieci ze spowolnieniem wzrastania (ESPGHAN 2012).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanego śsspż w miejsce innych preparatów AAF

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę środek spożywczy **Alfamino HMO**

Główne argumenty decyzji

Dotychczas stosowana dieta elementarna jest oceniana przez ekspertów jako skuteczna, jednak zdarzają się przypadki nietolerancji poszczególnych produktów, związane m.in. z różnymi źródłami tłuszczów. Dostępność kolejnej mieszanki elementarnej jest zatem pożądana.

Jako uzasadnienie dla utworzenia odrębnej grupy limitowej wnioskodawca wskazał innowacyjny skład produktu.

, to co wyróżnia opiniowaną dietę jest dodatek HMO – oligosacharyd lakto-n-neotetraozy wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne, zaś 2'-fukozylolaktoza 2'FL charakteryzuje się selektywną promocją wzrostu bifidobakterii i hamowaniem wiązania patogennych drobnoustrojów ze śluzówką jelita. , że oryginalne prebiotyki pochodzące z pokarmu kobiecego mają korzystny wpływ m.in. na czynność układu odpornościowego i przepuszczalność błony śluzowej jelita, co może owocować szybszym ustąpieniem alergii pokarmowej. Utworzenie nowej grupy limitowej jest więc zasadne.

Opinia Rady jest zgodna z opinią Rady Przejrzystości nr 34/2014 z dn. 28.01.2014 r., uznającą za zasadne tworzenie odrębnych grup limitowych, w celu równej dostępności do poszczególnych śsspż. Niezależnie od tego, Rada uznaje za właściwe opracowanie jednolitego systemu refundacji wszystkich śsspż, pozwalającego na lepszą kontrolę wydatków płatnika publicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.14.2021 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Alfamino HMO we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej”, data ukończenia: 14 września 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Nestle Polska S.A.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Nestle Polska S.A. 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: Nestle Polska S.A.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 116/2021 z dnia 27 września 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Raxone (idebenon) we wskazaniu: pierwotny deficyt
koenzymu Q (ICD-10: E88.8)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku „Raxone (idebenon), tabletki á 150 mg” we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q (ICD-10: E88.8), sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pierwotne niedobory koenzymu Q (CoQ) to choroby autosomalne recesywne spowodowane biallelicznymi mutacjami w genach COQ charakteryzujące się kliniczną heterogenicznością z szerokim spektrum objawów klinicznych.

Patogeneza niedoborów CoQ jest słabo poznana. Odmienne objawy kliniczne zależne od zmutowanego genu, zróżnicowany wiek zachorowania i różnice w nasileniu symptomów sprawiają, że istnienie wspólnego mechanizmu patogenetycznego jest mało prawdopodobne dla całej grupy pacjentów.

Pierwotny niedobór CoQ jest rzadkim schorzeniem, które dotyka mniej niż 1 na 2 000 osób. Do chwili obecnej (tj. do roku 2021 r.) w literaturze opisano około 280 pacjentów ze 180 rodzin, choć przewiduje się, że pierwotnym deficytem koenzymu Q jest dotkniętych 1 na 50 000 osób.

Obraz kliniczny i nasilenie pierwotnych niedoborów CoQ może się drastycznie różnić, od łagodnego fenotypu klinicznego do ciężkiej postaci niemowlęcej, która często może być śmiertelna. Wyleczenie nie jest możliwe, a stosowane terapie mają na celu łagodzenie objawów oraz zapobieganie dalszej progresji.

Idebenon (produkt leczniczy Raxone), krótkołańcuchowy benzochinon, jest syntetycznym analogiem koenzymu Q10 (CoQ10), z krótszym łańcuchem bocznym i zwiększoną rozpuszczalnością oraz większym powinowactwem do przekraczania bariery krew-mózg w porównaniu z CoQ10.



Dowody naukowe

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych w postaci opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych, potwierdzających skuteczność preparatu i spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Odnaleziono 3 opisy przypadków: Rötig 2000, Aure 2004, Perrin 2019. Opisy te nie dostarczają dowodów naukowych pozwalających jednoznacznie potwierdzić skuteczność idebenonu.

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej opisujących leczenie pierwotnych deficytów koenzymu Q. Odnaleziono natomiast dwie publikacje: Salviati 2017 oraz Turton 2021 dotyczące pierwotnego niedoboru koenzymu Q, w których odnosi się do metod leczenia. W publikacji Salviati 2017 jako podstawową metodę leczenia wskazano doustną suplementację koenzymem Q10, wprowadzaną najwcześniej jak to możliwe. Wskazano, że stosowanie idebenonu może być nieskuteczne lub może powodować pogorszenie stanu pacjenta.

Z kolei w przeglądzie Turton 2021 opisano choroby zależne od koenzymu Q10, charakteryzujące się ograniczoną odpowiedzią na leczenie. W opinii autorów publikacji stosowanie suplementów koenzymu Q10 często jest skuteczne, jednak nie zawsze – wynika to ze złożoności choroby i wielopostaciowości objawów. Alternatywny sposób leczenia to stosowanie idebenonu, który przechodzi przez barierę krew-mózg. Autorzy powołują się na doniesienia o poprawie metabolizmu dzięki stosowaniu idebenonu, jednak zaznaczają, że efekty terapii mogą być uzależnione od rodzaju choroby i podkreślają, że należy zachować ostrożność przy zastępowaniu suplementacji koenzymu Q10 idebenonem, ze względu na możliwość pogorszenia stanu zdrowia pacjenta.

Opinia eksperta klinicznego nie jest jednoznaczna.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem (pismo z dnia 23.08.2021 r., znak: PLD.45340.1338.2021.2.SG), w 2020 roku nie otrzymano wniosków o finansowanie Raxone (idebenon). W analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego nie sprowadzono również innych produktów leczniczych ani śsspż.

Główne argumenty decyzji

Brak jest przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność interwencji. Niektóre dane sugerują nawet, że stosowanie idebenonu może być nieskuteczne lub może powodować pogorszenie stanu pacjenta.

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 2020 r., poz. 1398) 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 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.30.2021 „Raxone (idebenon) we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q”, data ukończenia: 23 września 2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 134/2021 z dnia 27 września 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Uzasadnienie

W roku 2018 Rada, w oparciu o opracowanie Agencji OT.4321.9.2018 wydała opinię pozytywną (Opinia Rady Przejrzystości nr 337/2018).

Wyniki prac, które ukazały się później, a które zawarto w obecnej aktualizacji raportu, są zbieżne z wynikami badań przedstawionymi w opracowaniu z 2018 roku. Odnalezione nowe dowody potwierdzają skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania wskazanych we wniosku leków i nie wpływają



na zmianę wniosku. Tym samym Rada uznała za zasadne podtrzymanie swojej poprzedniej Opinii.

Rada zwraca uwagę, że wniosek nie obejmuje innych wskazań do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych off-label, które były przedmiotem odrębnych opinii Rady (np. unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej).

Rada zwraca uwagę na zasadność dokonania przeglądu wszystkich leków stosowanych ze wskazań off-label w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT. 4221.12.2021 „Dalteparyna sodowa, enoksaparyna sodowa, nadroparyna wapniowa we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 22.09.2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 135/2021 z dnia 27 września 2021 roku

w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym:

B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K50)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K50)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu; typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle występują naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczne inwalidztwo oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby. W Polsce zapadalność szacuje się na około 180 -250 nowych przypadków rocznie.

Aktualnie w ramach programu lekowego B.32, „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) lekami biologicznymi, leczonych jest ok. 2200 pacjentów. Obowiązujący program lekowy uniemożliwia kontynuację leczenia po przekroczeniu wynikającego z jego zapisu czasie (12 lub 24 miesiące) lub po niepowodzeniu leczenia.

Zaproponowane zmiany w zapisach programu lekowego dotyczą zniesienia obowiązku przerwania po 12 miesiącach terapii lekami biologicznymi: infliksymab, adalimumab, ustekinumab oraz wedolizumab. Decyzja o kontynuacji leczenia ma być podejmowana w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI. Jednocześnie wskazano dodatkowe badania konieczne do wykonania w ramach monitorowania leczenia tj.: stężenie przeciwciał przeciw leкови, oznaczenie poziomu leku biologicznego, oznaczanie kalprotektyny w kale, ileokolonoskopię i/lub badanie techniką rezonansu magnetycznego.

Dowody naukowe

Rekomendacje dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna: brytyjskie BSG 2019 oraz NICE 2020 dotyczące aktywnej choroby i jej remisji, polskie PTG-E 2017, francuskie FNC 2017 wraz z aktualizowanymi FNC 2020 i europejskie ECCO 2018



nie odnoszą się do maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia lekami biologicznymi. Wytyczne NICE 2020 wskazują, że leki biologiczne należy podawać do niepowodzenia leczenia (w tym konieczności operacji) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a po tym okresie pacjenci powinni podlegać ocenie w celu ustalenia, czy dalsze leczenie jest nadal klinicznie zasadne.

W ramach monitorowania leczenia w wytycznych klinicznych BSG 2019, ECCO 2019, FNC 2017, NICE 2019, PTG-E 2017, zaleca się wykonywanie oznaczenia poziomu leku biologicznego oraz kalprotektyny w kale.

Wyniki przedłużonych faz badań rejestracyjnych:

1. *Wedolizumab*

a) badanie GEMINI odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję: po 104 tyg. terapii: 83% (100/120), po 152 tyg. terapii 89% (62/70);

2. *Adalimumab*

a) badanie ADHERE (okres obserwacji: 212 tyg.) odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję: 30% (99/329), odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie: 35,3% (116/329).

b) badanie IMAGINE2 (populacja pediatryczna) (okres obserwacji: 240 tyg.) odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję: 46% (46/100), odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie: 22%, odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane: 19%;

3. *Ustekinumab*

badanie IM-UNITY(252 tyg.) odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję po 252 tygodniach: 52,3% (124/237), odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie lub u których wystąpiły działania niepożądane: 24% (57/237).

Problem ekonomiczny

Wzrost wydatków całkowitych związanych z realizacją programu po wprowadzeniu zmian w wariantcie podstawowym wynosić będzie 14,51 – 33,21mln zł w 2022 roku. W wariantcie maksymalnym, zakładającym, że wszyscy pacjenci pozostaną lub rozpoczną leczenie najdroższą terapią (ustekinumabem), koszt inkrementalny względem roku 2019 wyniesie 74,51 – 170,47 mln zł w 2022 roku. Przy założeniu, że nowo zakwalifikowani pacjenci do programu przyjmować będą najtańszą terapię (adalimumabem – wariant minimalny) koszt inkrementalny wynosić będzie 8,86 – 20,28 mln zł w 2022 roku. Szacowanie jest jednak obarczone dużą niepewnością, w szczególności wobec faktu, że aktualnie u większości pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu niepowodzenia jest one ponownie wdrażane. Tym samym, w rzeczywistości dodatkowe obciążenie dla budżetu płatnika nie będzie tak wysokie.

Główne argumenty decyzji

Proponowane zmiany są zgodne:

1. z dostępnymi wytycznymi i praktyką kliniczną;
2. wynikami przedłużonych badań rejestracyjnych.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4220.8.2021 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego » Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K50)«, data ukończenia: 22 września 2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 136/2021 z dnia 27 września 2021 roku

w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym:
B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
(WZJG) (ICD-10 K51)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) w Polsce. Na podstawie danych europejskich można szacować liczbę chorych na ponad 50 000 chorych. Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej.

Proponowane zmiany polegają m.in. na: braku konieczności wykonywania ponownie badań kwalifikacyjnych przy zmianie leku w ramach programu lekowego (PL), usunięciu zapisu o maksymalnym dopuszczalnym czasie leczenia daną substancją czynną w PL, wskazaniu dodatkowych badań koniecznych do wykonania w ramach monitorowania leczenia i usunięciu wybranych badań przy kwalifikacji do PL.

Dowody naukowe

Proponowane zmiany są zasadniczo zgodne z odnalezionymi rekomendacjami dotyczącymi WZJG (ACG 2019, AGA 2020, BSG 2019, ECCO 2017, ECCO 2018, FNC 2016, NICE 2019, NZSG 2015, PTGE 2013, PTGE 2015, BC 2015, TC 2015, WGO 2015). W powyższych wytycznych klinicznych nie zawarto informacji o ograniczeniu czasu leczenia w przypadku odpowiedzi na leczenie u pacjentów, dlatego zaproponowana zmiana w tym zakresie jest właściwa. W ramach monitorowania leczenia w niektórych wytycznych klinicznych (BSG 2019, ECCO 2018, NZSG 2015, NICE 2019) zaleca się wykonywanie oznaczenia poziomu leku biologicznego oraz kalprotektyny w przypadku każdej formy leczenia biologicznego.



Zdaniem ekspertów klinicznych zmiany są korzystne, a szczególnie usunięcie ograniczenia czasowego w leczeniu biologicznym jest pozytywną zmianą zwiększającą dostęp pacjentów do leczenia.

Problem ekonomiczny

Oszacowania wpływu na wydatki płatnika publicznego obciążone są dużą niepewnością ze względu na brak możliwości określenia liczebności pacjentów, którzy zostaną objęci terapią w PL w wyniku wprowadzenia proponowanych zmian. Szacunki oparte o dotychczasowe dane NFZ oraz przewidywania ekspertów sugerują zwiększenie populacji chorych włączonych do programu o ok. 10-30%, co pociągnie za sobą istotny wzrost kosztów dla płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

Proponowane zmiany są zgodne z dowodami naukowymi i wytycznymi klinicznymi oraz zwiększają dostępność do leczenia w chorobie, która poważnie obniża jakość życia i może powodować wykluczenie osób w wieku produkcyjnym z aktywności społecznej i zawodowej.

Uwagi Rady:

- Zmiany dotyczące monitorowania terapii powinny dotyczyć każdego rodzaju leku biologicznego stosowanego w ramach programu.
- W programie brakuje możliwości leczenia ustekinumabem, który został pozytywnie zaopiniowany przez Radę (opinia nr 93/2020) i rekomendowany przez Prezesa Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4220.9.2021 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: » Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)«, data ukończenia: 22 września 2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 137/2021 z dnia 27 września 2021 roku

o projekcie programu „Program kompleksowej terapii i rehabilitacji osób w wieku 0-25 z terenu Miasta Zabrze”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program kompleksowej terapii i rehabilitacji osób w wieku 0-25 z terenu Miasta Zabrze”, pod warunkiem stosowania procedur o udowodnionej skuteczności, uwzględnienia uwag wskazanych w Raporcie oraz uwag Rady.

Uzasadnienie

Program był przedmiotem oceny Rady w 2019 r. i uzyskał opinię Prezesa Agencji pozytywną warunkowo. Niniejszy wniosek uwzględnia w znaczącym stopniu wskazane w raporcie analitycznym uwagi. Interwencje oparto na aktualnie obowiązujących rekomendacjach EBM.

Celem głównym programu jest poprawa stanu psychofizycznego minimum o 15% mierzona odpowiednimi do zaburzeń testami diagnostycznymi, u minimum 25% osób w przedziale wiekowym 0-25 lat, uczestniczących w programie, poprzez wdrożenie wczesnej diagnostyki i terapii zaburzeń rozwojowych, diagnozy psychologicznej i logopedycznej oraz rehabilitacji, a także zapewnienie ciągłości procesu kompleksowej terapii na terenie Gminy Zabrze, w latach 2022-2024. Grupą docelową Programu są osoby w wieku 0-25 lat z różnego stopnia zaburzeniami bądź uszkodzeniami układu nerwowego z lub bez niepełnosprawności intelektualnej (w tym dzieci z ASD), osoby z niepełnosprawnością sprzężoną spowodowaną schorzeniami wielonarządowymi, ze zdiagnozowanym FAS, z zaburzeniami rozwojowymi i okołoporodowymi oraz spowodowanymi ciężką wysokim ryzyka; z dysfunkcjami ośrodkowego układu nerwowego i sprzężoną niepełnosprawnością. Także z dysfunkcją narządu ruchu np.: wadami postawy, płaskostopiem, skoliozami itp. (ok. 900 osób).

Proponowane interwencje, to działania edukacyjne dla osób w wieku od 3 do 25 lat oraz rodziców/opiekunów prawnych dzieci w wieku 0-3 lata; działania terapeutyczne i rehabilitacyjne w zakresie autyzmu („terapia TEACCH (Treatment and education of autistic and related communication handicapped children), analiza behawioralna (metoda „małych kroczków”), terapia RDI (Relationship



Development Intervention), metoda Ruchu Rozwijającego Weroniki Sherborne, działania stymulacyjno-rozwojowe, gimnastyka korekcyjna, integracja sensoryczna, multisensoryka, muzykoterapia, bajkoterapia, modyfikowana wersja Metody Dobrego Startu, zabiegi fizykalne i rehabilitacyjne”); działania terapeutyczne i rehabilitacyjne w zakresie wad postawy („indywidualne porady lekarskie/rehabilitacyjne/terapeutyczne, zajęcia ruchowe: gimnastyka korekcyjna, zabiegi fizykalne, masaże, kinezyterapia, terapie manualne, integracja sensoryczna, inne”) oraz akcja informacyjna.

Projekt programu częściowo wpisuje się w następujące priorytety zdrowotne: „tworzenie warunków sprzyjających utrzymaniu i poprawie zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania” oraz „zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych” należące do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

Uwagi Rady:

Przygotowanie i realizacja interwencji winna być prowadzone przez koordynatora opieki na podstawie zindywidualizowanego, kompleksowego planu interdyscyplinarnej opieki (Donabedian 2003, Schrijvers 2016/NFZ 2017).

Wskazana w celu głównym ocena poprawy stanu psychofizycznego winna być przeprowadzona z wykorzystaniem testów diagnostycznych EBM, na podstawie których możliwe będzie określenie efektywności programu.

Przeprowadzona być powinna edukacja personelu medycznego wykonującego testy przesiewowe (AAOS, SRS, POSNA oraz AAP) celem minimalizowania niepotrzebnych zaleceń oraz optymalizowania zasadności skierowań m.in. na RTG kręgosłupa – nie wszystkie dzieci w rezultacie przeprowadzonych badań przesiewowych wymagają dodatkowej diagnostyki. Lekarze powinni zalecać szczególną ostrożność co do wykonywania badań, aby zmniejszyć ekspozycję pacjentów na promieniowanie - zasada ochrony radiologicznej - ALARA (As Low As Reasonably Achievable) (AAOS/SRS/POSNA/AAP 2015).

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 2021 r., poz. 1285. Z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.78.2021 „Program kompleksowej terapii i rehabilitacji osób w wieku 0-25 z terenu Miasta Zabrze”, data ukończenia: wrzesień 2021 r. oraz Aneksów do raportów szczegółowych „Programy profilaktyki i korekcji wad postawy u dzieci – wspólne podstawy oceny” z marca 2018 r., „Wczesna diagnostyka i terapia zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) - wspólne podstawy oceny” z kwietnia 2017 r.