



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.16.2022.MKZ

Protokół nr 14/2022
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 11 kwietnia 2022 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:08.

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

1. Anna Gręziak
2. Dorota Kilańska
3. Marcin Lipowski
4. Adam Maciejczyk
5. Mirosław Markowski
6. Michał Myśliwiec
7. Rafał Niżankowski
8. Tomasz Pasierski
9. Rafał Suwiński
10. Janusz Szyndler

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Carbaglu (acidum carglumicum) w ramach programu lekowego: „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ravicti (glyceroli phenylbutyras) w ramach programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zmian w programie lekowym: B.95 „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”.
7. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego: „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki zaburzeń depresyjnych dla dzieci i młodzieży z województwa mazowieckiego”.
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną prednisolonum we wskazaniach: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia;



autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.

9. Zakończenie posiedzenia.

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

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

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował dane z raportu nt. leku Carbaglu (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Mirosław Markowski oraz Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” przy 1 głosie „przeciw”, (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad.3 Analityk Agencji podsumował raport w sprawie oceny leku Rinvoq (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry.

Rada wysłuchiwała stanowiska przedstawiciela pacjentów oraz eksperta z dziedziny dermatologii.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Mirosław Markowski.

W dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski oraz Mirosław Markowski.

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

Ad.4 Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu o leku Lynparza (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

W dyskusji uczestniczyli: Janusz Szyndler oraz Rafała Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad. 5. Analityk Agencji streścił raport w sprawie oceny leku Ravicti (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia wspomagającego zaburzeń cyklu mocznikowego, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

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

Ad. 6. Analityk Agencji omówił propozycje zmian w programie lekowym B.95 dot. leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego , a propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji głos zabrali: Rafał Niżankowski oraz Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad. 7. Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej województwa mazowieckiego z zakresu profilaktyki zaburzeń depresyjnych dla dzieci i młodzieży , a propozycję opinii Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W związku z brakiem dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad. 8. Analityk Agencji podsumował informacje z opracowania w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną prednisolonum we wskazaniach: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.

Propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W związku z brakiem dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:24.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 31/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku

w sprawie oceny leku Carbaglu (acidum carglumicum) w ramach programu lekowego: „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabl., kod EAN: 05909990213894, w ramach programu lekowego „Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia, np. przez obniżenie ceny zbytu netto lub wprowadzenie głębokiego RSS, zbliżającego koszty leczenia do limitu opłacalności.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *należy doprecyzować zapisy programu lekowego, tak aby wiadomo było czy zostaną nim objęci pacjenci wymagający podtrzymującego leczenia PA, MMA, IVA czy jedynie pacjenci w stanie hiperamonemii;*
- *należy wprowadzić definicję stanu hiperamonemii.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Kwasice (acydurie) organiczne to dziedziczne choroby metaboliczne związane z niedoborem lub brakiem enzymów zaangażowanych w rozkład aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, co powoduje nagromadzenie nieprawidłowych metabolitów, upośledzających cykl mocznikowy. Efektem tych zaburzeń jest podwyższone stężenie amoniaku we krwi, które bezpośrednio zagraża życiu. Wniosek dotyczy stosowania kwasu kargluminowego (NCG), pochodnej kwasu glutaminowego - aktywatora cyklu mocznikowego, w 3 rodzajach kwasic: propionowej (ang. propionic acidemia, PA), metylomalonowej (ang. methylmalonic aciduria, MMA) oraz izowalerianowej (ang. isovaleric acidemia, IVA). Częstość występowania poszczególnych kwasic w Europie szacuje się na 1: 50 000 do 1: 250 000 urodzeń. Rozpoznaje się je najczęściej podczas



zagrożącej życiu dekompensacji metabolicznej w okresie noworodkowym (zwykle w pierwszym lub drugim tygodniu życia). Leczenie polega na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, dożylne podanie glukozy i ewentualnie karnityny oraz wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i gazometrycznych. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta kluczowe znaczenie ma dieta ubogobiałkowa, włączenie mieszanek suplementujących niezbędne aminokwasy oraz podawanie karnityny. Rokowania są ogólnie słabe, pomimo pozornie skutecznej terapii dietą ubogobiałkową i karnityną, z wyjątkiem niektórych form MMA, które reagują na witaminę B12.

Innymi wmiataczami amoniaku są: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, L-arginina, hemofiltracja i hemodializa. Carbaglu zyskał rekomendacje Prezesa AOTMiT do stosowania w omawianych wskazaniach w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dowody naukowe

Dowody naukowe dot. skuteczności leczenia epizodów hiperamonemii spowodowanej MMA, PA i IVA pochodzą z badań retrospektywnych, opisów serii albo pojedynczych przypadków, co wpływa na ich niską wiarygodność. Badanie post hoc Chakrapani i wsp. 2018 r. wykazało, że liczba objawów klinicznych hiperamonemii, tj. objawów neurologicznych i problemów z karmieniem, zmniejszyła się średnio w punkcie końcowym badania, w porównaniu do wartości wyjściowej we wszystkich grupach, odpowiednio o -2 w grupie NCG+BSC i -1 w grupie NCG po medianie 4 dni terapii oraz BSC po medianie 5 dni terapii. Natomiast średnia zmiana liczby problemów z karmieniem w porównaniu do wartości początkowych wyniosła -0,8 w grupie NCG+BSC, -0,6 w grupie NCG i -0,8 w grupie BSC. W grupie pacjentów stosujących NCG+BSC vs BSC wykazano również IS większą redukcję stężenia amoniaku we krwi, we wszystkich ocenianych punktach czasowych, oprócz oceny po 12-24 godz. od rozpoczęcia leczenia. Natomiast w grupie NCG vs BSC po 24-36 godz., 36-48 godz. oraz 48-72 godz. od rozpoczęcia leczenia. Nie odnotowano natomiast IS różnic pomiędzy grupami w czasie do osiągnięcia powodzenia w leczeniu (zdefiniowanym jako czas do pierwszego z dwóch kolejnych pomiarów wskazujących stężenie amoniaku $\leq 60 \mu\text{mol/L}$). Częstość występowania AEs ogółem i prowadzących do zgonu oraz TEAEs ogółem, ciężkich i prowadzących do zgonu była najwyższa w grupie BSC w porównaniu z grupami NCG oraz NCG+BSC.

Jedyne badanie RCT (Alfadhel 2021) wykazało, że 2-letnie stosowanie NCG+BSC istotnie statystycznie zmniejszyło liczbę wizyt na ostrym dyżurze z powodu hiperamonemii w porównaniu z BSC. W badaniu nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w czasie do wystąpienia pierwszego epizodu hiperamonemii wymagającego przyjęcia na ostry dyżur, średniej liczbie dni hospitalizacji (aczkolwiek była niższa w grupie NCG+BSC vs. BSC – odpowiednio 32,8 i 51,29 dni), a także zmianie stężenia amoniaku we krwi, jak również zmianie

całkowitego spożycia białka/kg/dzień, wzrostu, masy ciała oraz obwodu głowy pacjentów. Nie wykazano też istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, częstości akcji serca oraz częstotliwości oddechów po 24 miesiącach terapii.

Ograniczeniem analizy jest m.in. fakt, że do badania Alfadhel 2021 włączano jedynie pacjentów z PA i MMA i byli to pacjenci w lepszym stanie klinicznym niż potencjalna populacja docelowa, zdefiniowana kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, która dotyczy pacjentów w stanie hiperamonemii w przebiegu MMA, PA i IVA. W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku ≤ 15 lat, natomiast do wnioskowanego programu lekowego mogą kwalifikować się również pacjenci >15 lat.

Problem ekonomiczny

Według oszacowań wnioskodawcy, stosowanie produktu leczniczego Carbaglu jest droższe i skuteczniejsze od BSC niezależnie od ocenianej subpopulacji. Oszacowany ICUR wyniósł blisko 1,2 mln zł/QALY w przypadku acydurii propionowej, ok. 9,3 mln zł/QALY w przypadku acydurii metylomalonowej oraz ok. 12,1 mln zł/QALY w przypadku acydurii izowalerianowej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowane wartości ceny progowej są

W związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W latach 2023 i 2024 należałoby populację docelową oszacować odpowiednio na 20 osób z IVA, 14 z MMA i 14 z PA w pierwszym roku refundacji (2023) i 23 osoby z IVA, 15 z MMA i 15 z PA w drugim roku refundacji (2024). Uwzględnienie w analizie większej populacji skutkowałoby wykazaniem w AWB większych oszczędności dla płatnika publicznego przy utrzymaniu innych założeń wnioskodawcy. Zgodnie z oszacowaniami analityków, objęcie refundacją leku Carbaglu w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 16,47 mln zł w I roku i o 16,53 mln zł w II roku refundacji.

Główne argumenty decyzji

1. Skuteczność kwasu kargluminowego w leczeniu epizodów hiperamonemii u chorych z kwasicami organicznymi została wykazana w danych naukowych niskiej jakości. Jedyne badanie RCT dotyczy profilaktycznego stosowania leku w dwóch z 3 postulowanych kwasic. Dwuletnie profilaktyczne stosowanie Carbaglu wykazało tylko znamienne zmniejszenie częstości zgłoszeń do szpitala z powodu hiperamonemii (6,31 vs. 12,76), pozostając bez wpływu na stężenie amoniaku i kilka innych parametrów, w stosunku do BSC. Brak jest badań w IVA i postulowanej populacji w wieku ponad 15 lat.

2. *Wprawdzie zarówno eksperci kliniczni, jak i wytyczne wskazują na możliwość stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanej populacji chorych, ale brak jest badań RCT, porównujących omawianą interwencję z innymi metodami leczenia hiperamonemii, takimi jak benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu.*
3. *Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: 2 pozytywne – szkockiej (SMC 2013) i francuskiej (HAS 2014) agencji HTA oraz 2 negatywne – walijską (AWMSG 2013) oraz australijską (PBAC 2015), której zdaniem stosowanie kwasu kargluminowego powinno ograniczać się do wybranych stanów ostrych, ponieważ może to zmniejszyć konieczność stosowania hemodializ.*
4. *Wobec słabej jakości danych naukowych i braku porównania z innymi metodami leczenia hiperamonemii, konieczne jest znaczne zmniejszenie kosztów stosowania Carbaglu.*

Uwaga Rady

Wg Konsultant Krajowej, we wniosku MZ zastosowano niewłaściwą klasyfikację, która powinna być zmieniona z kodów ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15 na ICD-10 E71.1.

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.4331.58.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Carbaglu (kwas kargluminowy) w ramach programu lekowego: »Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej (ICD-10 E71.13, E71.14, E71.15)«”. Data ukończenia: 31 marca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Recordati Rare Diseases SARL

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Recordati Rare Diseases SARL 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: Recordati Rare Diseases SARL



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 32/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku

w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.

Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tab., EAN: 08054083020334, w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto produktu i [redacted] w stopniu zapewniającym osiągnięcie [redacted] oraz zabezpieczenia budżetu płatnika.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- 1) Kryteria kwalifikacji (z wyłączeniem wieku 12 lat i powyżej) winny być dostosowane do kryteriów obowiązujących w programie lekowym „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”;*
- 2) Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu wymagają uzupełnienia o aktywne zakażenie pasożytnicze, infekcję, chorobę nowotworową, które w opinii lekarza stanowią przeciwwskazanie do terapii upadacytynibem;*
- 3) Kryteria wyłączenia z programu wymagają uzupełnienia o nieuzyskanie poprawy jakości życia ocenianej co 16 tygodni za pomocą skali DLQI o minimum 4 punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji;*
- 4) Badania przy kwalifikacji do leczenia wymagają uzupełnienia o badanie EKG.*



Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., EAN 08054083020334, we wskazaniu leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”.

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10 L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, często występująca rodzinnie, zajmująca skórę właściwą i naskórek, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze (okolice zgięciowe u dorosłych, twarz i powierzchnie wyprostne u dzieci). Przewlekły przebieg choroby oraz stale występujący świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin, mają konsekwencje socjoekonomiczne, powodują zaburzenia snu, absencję w szkole i pracy, izolację społeczną, mogą być przyczyną depresji i myśli samobójczych. Do oceny nasilenia choroby i jej objawów oraz monitorowania leczenia stosowane są skale m.in: SCORAD, EASI, BSA i DLQI.

Leczenie pierwszego rzutu obejmuje: emolienty, glikokortykosteroidy stosowane miejscowo, inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) stosowane miejscowo. Jeżeli terapia miejscowa jest nieskuteczna włącza się terapie systemowe, które w umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniu skóry obejmują: leczenie przeciwdrobnoustrojowe (jeśli stwierdzono rozległe bakteryjne zakażenie skóry zmienionej chorobowo); glikokortykosteroidy doustne (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon); fototerapię; cyklosporynę A; metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu i dupilumab.

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK), które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w procesach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Atopowe zapalenie skóry jest wywoływane przez cytokiny prozapalne (IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 i INF- γ), które przekazują sygnały przez szlak JAK1. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które odpowiadają za objawy podmiotowe (świąd) i przedmiotowe (zmiany skórne) w atopowym zapaleniu skóry.

W populacji pacjentów dorosłych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym i populacji młodzieży z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Wnioskodawca, jako komparator do porównania

z upadacytynibem, wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. leczenie miejscowe z wykorzystaniem emolientów, glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego (furoinian mometazonu) oraz inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) do stosowania miejscowego, a w leczeniu systemowym: leczenie przeciwdrobnoustrojowe, leki antyhistaminowe, doustne glikokortykosteroidy, cyklosporynę A, fototerapię, metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu.

W populacji pacjentów dorosłych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu ciężkim Wnioskodawca, jako komparator do porównania z upadacytynibem, wskazał dupilumab.

Dowody naukowe

Pochodzą z wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań o wysokiej jakości: Ad Up i Heads Up.

W badaniu Ad Up oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo UPA 15 mg + BSC vs PLC + BSC oraz UPA 30 mg + BSC vs BSC + PLC w populacji pacjentów dorosłych (18-75 r.ż.) i młodzieży (12-17 r.ż.) z zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zrandomizowano i włączono łącznie 901 pacjentów (309 - UPA 15 mg; 297 - UPA 30mg, 304 - grupa kontrolna). Okres obserwacji w analizie pierwotnej 16 tygodni. Faza przedłużona badania (zaślepienia) 52 tygodnie.

W 16 tygodniu leczenia odpowiedź EASI-75, która stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy, występowała istotnie statystycznie i klinicznie częściej w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania odpowiedzi w populacji ITT wyniosła odpowiednio 65% vs 77% vs 26%. Wynik [redacted] badanej interwencji uzyskano również w grupie młodzieży (12-17 r.ż.).

W 16 tygodniu leczenia odpowiedź vIGA-AD, która stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy, występowała istotnie statystycznie i klinicznie częściej w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania odpowiedzi wyniosła odpowiednio ok. 40% vs 59% vs 11%. Wynik istotny statystycznie na korzyść badanej interwencji UPA 15 mg + BSC w porównaniu z grupą kontrolną BSC + PLC uzyskano również w grupie młodzieży (12-17 r.ż.) odpowiednio ok. 31% vs 8%.

W 16 tygodniu leczenia w populacji ITT poprawa wyniku WP-NRS o 4 punkty i więcej w ocenie świądu występowała istotnie statystycznie częściej w grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania odpowiedzi wyniosła odpowiednio ok. 52% vs 64% vs 15%.

W fazie przedłużonej badania Ad Up w 52 tygodniu leczenia częstość odpowiedzi EASI-75 w grupie UPA 15 mg + BSC i UPA + BSC 30 mg wyniosła odpowiednio 50,8% i 69%. Częstość odpowiedzi vIGA-AD w 52 tygodniu leczenia wyniosła 33,5% w grupie UPA 15 mg + BSC i 45,2% w grupie UPA 30 mg + BSC.

W badaniu Heads Up oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo UPA (upadacytynib) 30 mg vs DUPI (dupilumab) w dawce 300 mg w populacji pacjentów dorosłych (18-75 r.ż.) z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zrandomizowano i włączono łącznie 692 pacjentów (348 - UPA 30 mg, 344 - DUPI 300 mg). Okres obserwacji 24 tygodnie.

W 16 tygodniu badania odpowiedź EASI-75 stanowiąca pierwszorzędowy punkt końcowy występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej UPA 30 mg w porównaniu z grupą kontrolną DUPI 300 mg (71% vs 61%).

Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy w ocenie świądu (o 4 punkty i więcej względem wartość początkowej wg WP-NRS) w 16 tygodniu była istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej UPA 30 mg w porównaniu z grupą kontrolną DUPI 300 mg (55,3% vs 35,7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia w badaniu AD Up był trądzik: 30 (10%) z 300 pacjentów w grupie UPA 15 mg vs 41 (14%) z 297 pacjentów w grupie UPA 30 mg vs 6 (2%) z 303 pacjentów w grupie placebo i zapalenia nosogardzieli: 37 (12%) z 300 pacjentów w grupie UPA 15 mg vs 40 (14%) z 297 pacjentów w grupie UPA 30 mg vs 34 (11%) z 303 pacjentów w grupie placebo. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu: czynnych zakażeń gruźlicą, chłoniaków, perforacji przewodu pokarmowego, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

W badaniu Heads Up wśród pacjentów leczonych upadacytynibem najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był trądzik o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: 55 (15,8%) z grupy 348 pacjentów vs 9 (2,6%) z grupy 344 pacjentów DUPI 300 mg. Wśród pacjentów leczonych dupilumabem najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie spojówek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: 29 (8,4%) z 344 pacjentów vs 5 (1,4%) z grupy 348 pacjentów UPA 30 mg.

Spośród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w grupie chorych leczonych upadacytynibem: poważne infekcje wystąpiły u 4 pacjentów (1,1%) vs. 2 pacjentów (0,6%) w grupie dupilumabu, wyprysk opryszczkowy u 1 pacjenta (0,3%) vs 0% w grupie dupilumabu, półpasiec wystąpił u 7 pacjentów (2%) vs. 3 pacjentów (0,9%) w grupie dupilumabu.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w perspektywie czasowej 6-7 lat dla populacji młodzieży i dożywczej dla populacji dorosłych stosowanie upadacytynibu (UPA) w miejsce dupilumabu (DUPI)

[redacted] Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla dupilimumabu.

Stosowanie upadacynibu (UPA) w miejsce BSC (najlepsze leczenie podtrzymujące) [redacted]

Stosowanie upadacynibu (UPA) w miejsce BSC (najlepsze leczenie podtrzymujące) [redacted]

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania upadacynibu (UPA) vs dupilimumab (DUPI) w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu (166 758 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted]

[redacted] Oszacowania nie zawierają ewentualnych RSS dla DUPI.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs BSC w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu (166 758 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted]

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania UPA vs BSC w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Rinvoq, przy której koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu (166 758 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted]

Wnioskowana cena zbytu netto Rinvoq [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił zalecanej przez Wytyczne HTA AOTMiT 2016 analizy probabilistycznej, która winna być dołączona do analizy użyteczności kosztów.

[REDAKTOWANE], wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]

Zgodnie ze wskazanymi przez analityków Agencji zastrzeżeniami, różnica kosztów dodatkowych może być dwukrotnie większa, z uwagi na przeszacowanie scenariusza istniejącego.

Główne argumenty decyzji

- 1) Wyższa skuteczność terapii upadacytynibem i akceptowalne bezpieczeństwo względem BSC i DUPI wykazane w badaniach Ad Up i Heads Up;
- 2) Brak badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu z innymi terapiami systemowymi finansowanymi ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- 3) [REDAKTOWANE] we wnioskowanym wskazaniu przy proponowanych warunkach finansowych;
- 4) Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonych w większych grupach pacjentów;
- 5) Bardzo wysoki koszt kuracji jednostkowej stosowanej przewlekle:
[REDAKTOWANE]
- 6) [REDAKTOWANE] nie zabezpiecza wydatków płatnika publicznego i nie uzależnia przychodu wnioskodawcy od osiągniętych efektów klinicznych;
- 7) Według danych Wnioskodawcy [REDAKTOWANE];
[REDAKTOWANE];
- 8) Według danych Wnioskodawcy maksymalna cena zbytu netto waha się od [REDAKTOWANE] we Francji do [REDAKTOWANE] w Estonii w tym: CZN w Rumunii [REDAKTOWANE], CZN w Bułgarii [REDAKTOWANE]

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.4231.2.2022 „Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD 10 L20)”. Data ukończenia: 29.03.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AbbVie sp.z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie 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: AbbVie sp.z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 33/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku

w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325,*
- *Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318,*

w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uznaje za niezbędne

_____ i zmniejszenie obciążenia płatnika publicznego.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Olaparyb będący inhibitorem PARP stosowany jest w raku jajnika, w raku piersi, raku trzustki oraz w raku prostaty. Jest wg danych rejestracyjnych wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA 1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.

Rada Przejrzystości opiniowała już lek Lynparza, w tym samym wskazaniu. 8 lutego 2021 r. uznała za zasadne jego finansowanie w ramach RDTL w raku prostaty opornym na kastrację u pacjenta z mutacją genu BRCA - w oparciu o wyniki RCT PROfound, w którym porównywano olaparyb względem enzalutamidu lub abirateronu (nowych leków hormonalnych) u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty. W kohorcie z mutacjami BRCA mediana okresu wolnego od progresji (PFS) w grupie olaparybu wyniosła 9,8 miesiąca, zaś w ramieniu komparatora 3,0 miesiące. Leczenie olaparybem



więzało się z 37% redukcją ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (OS) w stosunku do terapii lekami hormonalnymi (HR=0,63; 95%CI=0,42 do 0,95).

W wytycznych EUA 2022, NCCN 2022, ESMO 2020 olaparyb jest wymieniany jako opcja leczenia w przypadku występowania odpowiednich mutacji w genach, w szczególności BRCA.

Dowody naukowe

W wieloośrodkowym RCT PROfound zastosowanie olaparybu wiązało się ze znamienym wydłużeniem OS o 4,4 miesiąca w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,69, 95% CI 0,50; 0,97); $p = 0,0175$].

W badaniu obserwacyjnym Marshall 2019 mediana PFS wyniosła 12,3 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją BRCA 1/2 oraz 2,4 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją ATM. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka HR=0,17, 95% CI=0,05; 0,57, wskazuje na znamienne dłuższe przeżycie wolne od progresji wśród pacjentów z mutacją BRCA 1/2 niż wśród pacjentów z mutacją ATM.

Prezentowana na ASCO w lutym br. analiza interim RCT PROpel, w którym olaparyb łączony był z abirateronem wykazała, iż taka terapia znamienne wydłuża radiologiczne PFS, również u pacjentów bez mutacji BRCA 1/2. Dane dotyczące OS pozostają jeszcze niedojrzałe (zmarło 28,6%), ale z tendencją przewagi olaparybu (HR=0,86; 95%CI, 0,66;1,13).

Problem ekonomiczny

Przy zaproponowanej cenie leku, koszt jego zdrowotnej użyteczności wypada [redacted] progu opłacalności.

Podstawowe wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją Lynparzy będzie związane z [redacted]

Główne argumenty decyzji

Wyniki badań klinicznych przemawiają za skutecznością olaparybu co najmniej w grupie pacjentów z mutacjami BRCA 1/2 chorujących na opornego na kastrację raka prostaty.

Jednak proponowana cena czyni terapię nieopłacalną.

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.4231.4.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Data ukończenia: 1 kwietnia 2022.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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: AstraZeneca AB.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 34/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku
w sprawie oceny leku Ravicti (gliceroli phenylbutyras) w ramach
programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu
mocznikowego (ICD-10: E72.2)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ravicti (fenylomaślan glicerolu), płyn doustny, 1,1 g/ml, 1 butelka 25 ml + 1 nasadka, kod GTIN: 07350110580354, w ramach programu lekowego: „Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

*Rada Przejrzystości uważa za konieczne [redacted]
[redacted] istotnie zmniejszającego koszty terapii.*

Rada uważa, że program lekowy powinien być ograniczony do pacjentów, u których zastosowanie benzoesu sodu jest niemożliwe, ze względu na skuteczność lub nietolerancję.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zaburzenia cyklu mocznikowego to rzadkie wrodzone choroby metaboliczne o poważnych konsekwencjach klinicznych, wynikających z hiperammonemii.

Produkt leczniczy Ravicti jest wskazany do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (ang. carbamoyl phosphate synthetase, CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (ang. ornithine carbamoyltransferase, OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ang. argininosuccinate synthetase, ASS), liazy argininobursztynianowej (ang. argininosuccinate lyase, ASL), arginazy I (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperammonemia-hiperornitynemia - homocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Produkt leczniczy Ravicti należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białek.



Dowody naukowe

Opierają się na heterogenicznych badaniach o niskiej jakości, w których nie było komparatora lub był nim fenylomaślan sodu. Badania te to: 1 przegląd systematyczny, 1 randomizowane badanie kliniczne typu cross-over, 3 otwarte badania kliniczne typu switch-over bez randomizacji oraz 5 badań jednoramiennych. Wykazały one, że Ravicti dość skutecznie i bezpiecznie obniża stężenie amoniaku we krwi.

Problem ekonomiczny

Terapia [REDAKTOWANE].

Wielkość leczonej populacji jest trudna do oszacowania, z uwagi na brak krajowego rejestru. W ostatnich latach wynosiła ona blisko 100 osób rocznie.

Roczny koszt leczenia lekiem Ravicti w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniesie [REDAKTOWANE] (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej).

Główne argumenty decyzji

- Skuteczna terapia w chorobie rzadkiej;
- Niezaspokojona potrzeba medyczna;
- Bardzo wysokie koszty leczenia winny być obniżone w regularnej refundacji.

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.4231.3.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ravicti (fenylomaślan glicerolu) w ramach programu lekowego Leczenie wspomagające zaburzeń cyklu mocznikowego (ICD-10: E72.2)”. Data ukończenia: 31 marca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Immedica Pharma AB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Immedica Pharma AB 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: Immedica Pharma AB.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 51/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku

w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.95: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.95: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)”, proponowanych przez Zespół Koordynacyjny.

Uzasadnienie

Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny aspektów klinicznych, populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.95, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu proponowanych modyfikacji. Proponowana (zmodyfikowana) wersja ww. programu lekowego B.95 wraz z uzasadnieniem została przekazana przez

[redacted]. Propozycje zmian zostały pozytywnie ocenione przez Konsultant Krajową w dziedzinie nefrologii dziecięcej prof. Danutę Zwolińską.

Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego koncentrują się przede wszystkim na:

- a) kwestii możliwości podjęcia przez Zespół Koordynacyjny decyzji o próbie przerwania leczenia ekulizumabem u wybranych pacjentów;*
- b) zmianie częstości stosowania ekulizumabu (wydłużenie okresów pomiędzy dawkami) u wybranych pacjentów.*

Wnioskowane zmiany dotyczą możliwości zmniejszenia dawki (przerwania leczenia ekulizumabem) u wybranych pacjentów, u których osiągnięto remisję kliniczną podczas standardowego leczenia. Dotychczas nie opracowano i nie ujednolicono standardów związanych z przerywaniem leczenia. Zapisy aktualnej charakterystyki produktu leczniczego nie odnoszą się zarówno do stosowania leczenia w zmniejszonej dawce, jak również do przerywania leczenia.



Zdaniem ekspertów, zastosowanie poszerzonego pakietu diagnostycznego, uwzględniającego badania genetyczne oraz szczegółowe badania dotyczące układu dopełniacza pozwalają na wyodrębnienie pacjentów z niższym ryzykiem nawrotu choroby, jak również ryzykiem rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, u których możliwe jest podjęcie decyzji o czasowym przerwaniu terapii do czasu kolejnego nawrotu, która może trwać od kilku miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet do kilku - kilkunastu lat.

Ponadto u niektórych chorych wydłużenie czasu pomiędzy dawkami do raz na 3-5 tygodni jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej blokady układu dopełniacza, mierzonej obniżeniem się całkowitej aktywności dopełniacza CH50 poniżej 10%. U chorych zakwalifikowanych do czasowego przerwania terapii stopniowe wydłużenie czasu pomiędzy dawkami ekulizumabu pod kontrolą aktywności CH50 umożliwi łagodniejsze i bardziej kontrolowane odstawienie leczenia.

Przeprowadzony przegląd systematyczny danych klinicznych wykazał, że istnieją liczne dowody kliniczne, najczęściej o niskiej jakości (badania retrospektywne, abstrakty konferencyjne) popierające wnioskowane dane kliniczne. Zgodnie z analizą zgromadzonych dowodów można uznać, że u około 1/3 pacjentów możliwe jest zwiększenie interwału czasowego dawkowania ekulizumabu, a u kolejnej 1/3 pacjentów możliwe jest zaprzestanie podawania ekulizumabu po kilku miesiącach jego stosowania. W przypadku pacjentów wykazujących mutacje patogenetyczne w obrębie genów związanych z układem dopełniacza, strategia pozostaje niejednoznaczna. W każdym przypadku podjęcie decyzji o zaprzestaniu podawania lub zmniejszeniu dawki poprzez zmianę interwałów dawkowania musi być poparte odpowiednią diagnostyką poziomu CH50 u pacjentów, sposób postępowania jest zindywidualizowany. W świetle tych danych wydaje się, że proponowane, zmienione zapisy programu uwzględniają wnioski płynące z analizowanych publikacji.

Łączna kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego na refundację świadczeń w ramach ocenianego programu lekowego od początku funkcjonowania (kwiecień 2018) wyniosła [REDAKTOWANE], z czego udział kosztów ekulizumabu stanowił 98,5%. Analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie zmian do programu B.95 będzie się wiązało z obniżeniem ponoszonych przez płatnika publicznego o [REDAKTOWANE] w ciągu 2 lat od wprowadzenia wnioskowanych zmian.

Podsumowując, Rada Przejrzystości stoi na stanowisku, że proponowane przez Zespół Koordynacyjny zmiany w programie B.95 w całości są uzasadnione.

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 dla nr: OT.4220.2.2022 „Zmiany w opisie programu lekowego B.95 »leczenie atypowego zespołu hemolityczno mocznicowego (aHUS) (ICD 10 D59.3)« propozycja przerywania leczenia ekulizumabem oraz modyfikacja schematu dawkowania”. Data ukończenia: 07.04.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Alexion Europe SAS.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS 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: Alexion Europe SAS.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 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 rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 52/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie
profilaktyki zaburzeń depresyjnych dla dzieci i młodzieży
z województwa mazowieckiego”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki zaburzeń depresyjnych dla dzieci i młodzieży z województwa mazowieckiego”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt PPZ zaplanowany do realizacji przez woj. mazowieckie w zakresie wczesnego wykrywania depresji wśród dzieci i młodzieży w wieku 12-21 lat. W projekcie zaplanowano przeprowadzenie badania przesiewowego w kierunku wykrycia depresji, konsultacji ze specjalistą, sesji terapeutycznych, edukacji zdrowotnej oraz działań szkoleniowych skierowanych do kadry pedagogicznej. Program ma być realizowany w l. 2022-2024. Całkowity koszt realizacji PPZ oszacowano na 8 000 000 zł. Program ma zostać sfinansowany ze środków województwa mazowieckiego.

W 2019 r. Rada opiniowała podobny projekt programu, który otrzymała od woj. mazowieckiego; wówczas Rada wydała opinię negatywną, którą przyjął Prezes Agencji formułując szereg uwag w opinii nr 25/2019. W obecnie ocenianym projekcie PPZ uwzględniono wszystkie uwagi Prezesa Agencji, z wyjątkiem jednej uwzględnionej częściowo, tj. cele i mierniki zostały przeformułowane, jednak w części nieprawidłowo.

Oceniany projekt PPZ odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest depresja występująca wśród dzieci i młodzieży. Wnioskodawca przedstawił szczegółowe informacje uwzględniające definicję depresji, czynniki ryzyka oraz objawy wraz z kryteriami diagnostycznymi. Wskazano także sposoby jej leczenia. Należy podkreślić, że opiniowany projekt jest zbieżny z celem Narodowego Programu Zdrowia (NPZ) na lata 2021-2025: „promocja zdrowia psychicznego”, a także odnosi się do Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2017-2022.



W treści projektu przedstawiono ogólnoświatowe, ogólnopolskie oraz regionalne dane epidemiologiczne korespondujące z wybranym problemem zdrowotnym. Odniesiono się do informacji nt. liczby osób żyjących z depresją na świecie, w tym również dzieci i młodzieży. Przedstawiono dane pochodzące z NFZ, dot. struktury wieku pacjentów, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym depresji w l. 2013-2018. W projekcie odniesiono się do MPZ wskazując na informacje dot. zapadalności na zaburzenia depresyjne oraz wartości wskaźnika DALY w woj. mazowieckim w 2019 r.

W ramach PPZ zaplanowano realizację następujących interwencji: badanie przesiewowe w kierunku wykrycia depresji, konsultacja ze specjalistą, sesje terapeutyczne, edukacja zdrowotna oraz działania szkoleniowe.

Działania realizowane w ramach programu skierowane będą do dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 21 r.ż. oraz kadry pedagogicznej szkół podstawowych i ponadpodstawowych z obszaru województwa mazowieckiego. W projekcie zaznaczono, że biorąc pod uwagę zaplanowany budżet, liczebność populacji, która zostanie włączona do PPZ to 2 163 dzieci i młodzieży (w tym: 1 136 os. w zakresie badań przesiewowych, konsultacji ze specjalistą, sesji terapeutycznych; 1 027 os. w zakresie badań przesiewowych oraz edukacji zdrowotnej) oraz 2 446 osób z kadry pedagogicznej (w zakresie działań szkoleniowych). Warto zauważyć, że w projekcie nie przedstawiono kryteriów kwalifikacji do kadry pedagogicznej.

Głównym założeniem projektu programu jest „identyfikacja podejrzenia zaburzeń depresyjnych u min. 0,2% dzieci i młodzieży w wieku od 12. do 21. r.ż. mieszkających w woj. mazowieckim w latach 2022-2024”. Należy zaznaczyć, że cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie wytyczony, a jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności zaplanowanych działań. Cel główny został sformułowany w postaci przypominającej działanie. Należy podkreślić, że identyfikacja podejrzenia zaburzeń depresyjnych jest możliwa ze względu na przeprowadzenie badania przesiewowego z wykorzystaniem kwestionariusza CDI 2 (ang. Children's Depression Inventory 2). Warto zaznaczyć, że nie wskazano uzasadnienia dla przyjętej wartości docelowej.

W projekcie wskazano 3 cele szczegółowe, tj. (1) „skierowanie na sesję terapeutyczną min. 90% uczestników z pozytywnym wynikiem bad. przesiewowego w l. 2022-2024”, (2) „zwiększenie poziomu wiedzy z zakresu zaburzeń depresyjnych u min. 70% uczestników edukacji zdrowotnej spośród I grupy docelowej w l. 2022-2024” oraz (3) „zwiększenie u min. 70% uczestników szkoleń spośród II grupy docelowej, tj. kadry pedagogicznej, poziomu wiedzy z zakresu zaburzeń depresyjnych w l. 2022-2024”. Cel szczegółowy nr 1 nie odnosi się bezpośrednio do efektu zdrowotnego, a swoim brzmieniem przypomina działanie. Cele szczegółowe nr 2 i 3 wydają się możliwe do zrealizowania ze względu na zaplanowane działania edukacyjne. W projekcie uwzględniono

przeprowadzanie pre- i post- testu, co jest działaniem zasadnym. Należy zaznaczyć, że nie wskazano uzasadnienia dla przyjętych wartości docelowych.

Wnioskodawca przedstawił 4 mierniki efektywności, tj. (1) „iloraz liczby osób, u których w ramach programu zostało zidentyfikowane podejrzenie zaburzenia depresyjnego i liczby dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 21 r.ż. mieszkających w woj. mazowieckim – wynik wyrażony w procentach (wartość docelowa miernika: min. 0,2%)”, (2) „iloraz liczby uczestników skierowanych na sesję terapeutyczną i liczby uczestników z pozytywnym wynikiem bad. przesiewowego – wynik wyrażony w procentach (wartość docelowa miernika: min. 90%)”, (3) „iloraz liczby osób, u których wzrósł poziom wiedzy z zakresu zaburzeń depresyjnych i liczby osób z I grupy docelowej, które uczestniczyły w edukacji zdrowotnej – wynik wyrażony w procentach (wartość docelowa miernika: min. 70%)” oraz (4) „iloraz liczby osób, u których wzrósł poziom wiedzy z zakresu zaburzeń depresyjnych i liczby osób uczestniczących w szkoleniu z II grupy docelowej – wynik wyrażony w procentach (wartość docelowa miernika: min 70%)”. Mierniki powinny umożliwiać obiektywną i precyzyjną ocenę stopnia realizacji wyznaczonych celów oraz powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary. Miernik nr 1 odnosi się do 1 celu szczegółowego. Z kolei miernik nr 2 w tym brzmieniu nie spełnia funkcji miernika efektywności, natomiast może zostać wykorzystany podczas monitorowania. Mierniki nr 3 i 4 odnoszą się odpowiednio do 2 i 3 celu szczegółowego.

Projekt programu zawiera interwencje, które częściowo powielają świadczenia dostępne w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień (np. z zakresu diagnostyki i psychoterapii). Wnioskodawca podkreśla, że program „stanowi wsparcie w zabezpieczeniu zdrowia populacji i stanowi wartość dodaną do obecnie funkcjonujących świadczeń gwarantowanych”.

W PPZ wskazano następujące koszty jednostkowe: uczestnik z pozytywnym wynikiem bad. przesiewowego – 6 160,52 zł, w tym: kwalifikacja uczestnika do programu – 151,80 zł, bad. przesiewowe – 245,66 zł, konsultacja ze specjalistą – 327,06 zł, sesje terapeutyczne – 5 436 zł (217,44 zł x 25); uczestnik z negatywnym wynikiem bad. przesiewowego – 586,87 zł, w tym: kwalifikacja uczestnika do programu – 151,80 zł, bad. przesiewowe – 245,66 zł, edukacja zdrowotna – 189,41 zł; działania szkoleniowe dla kadry pedagogicznej – 163,01 zł. Całkowity koszt realizacji PPZ oszacowano na 8 000 000 zł (2022 r. – 2 000 000 zł, 2023 r. – 3 000 000 zł, 2024 r. – 3 000 000 zł). Program ma zostać sfinansowany ze środków woj. mazowieckiego. Wskazano również, że „w przypadku posiadania dodatkowych środków finansowanych w budżecie Województwa Mazowieckiego, budżet programu może zostać zwiększony”.

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.431.14.2022 „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki zaburzeń depresyjnych dla dzieci i młodzieży z województwa mazowieckiego” realizowany przez: Województwo Mazowieckie, Warszawa, kwiecień 2022 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy zdrowotne z zakresu zdrowia psychicznego – wspólne podstawy oceny”, luty 2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 53/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku

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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną prednisolonum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- *autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia,*
- *autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia,*
- *eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia.*

Uzasadnienie

Wytyczne kliniczne odnoszące się do autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (AIH, ang. autoimmune hepatitis): HAS 2022 i AALSD 2020 oraz ESPGHAN 2018 wskazują, że leczeniem pierwszej linii powinny być glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon) z lub bez dodatku azatiopryny.

Wytyczne kliniczne dla autoimmunizacyjnego zapalenia trzustki INSPPIRE 2018, UEG/SGF 2020 (Za INSPIRE 2018) zalecają stosowanie kortykosteroidów (metylprednizolonu lub prednizolonu), z uwagi na skuteczność kliniczną we wnioskowanym wskazaniu. W badaniu Saadah 2021 u 20 (80%) pacjentów osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie wg kryteriów International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG).

W przypadku eozynofilowego zapalenia jelit w opisie jednego przypadku (Menon 2020) udowodniono skuteczność kliniczną wnioskowanej substancji czynnej.

Wymienione powyżej dowody wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancję czynną w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ponadto substancja czynna która jest przedmiotem niniejszej opinii, była wielokrotnie pozytywnie opiniowana przez



Radę Przejrzystości, które wielokrotnie rekomendowała finansowanie ww. substancji czynnej.

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 na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.24.2022 „Prednisolonum we wskazaniach: - autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia - autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia - eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia”. Data ukończenia: 06.04.2022 r.