



BP.401.38.2022.MKZ

**Protokół nr 36/2022
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 12 września 2022 roku
w formie wideokonferencji**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:06

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

1. Dorota Kilańska
2. Marcin Lipowski
3. Mirosław Markowski
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Tomasz Pasierski
7. Tomasz Romańczyk
8. Rafał Suwiński
9. Anetta Undas
10. Monika Urbaniak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny zasadności włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” (ICD-10 H18.6).
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ponvory (ponesimodum) w ramach programu lekowego: B.29. „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumabum) w ramach programu lekowego: B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vivitrol (naltrexone for extended-release injectable suspension) we wskazaniu: zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Impavido (miltefosinum) we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).
7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu

limfoproliferacyjnego – oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

9. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt 3. proponowanego porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

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

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje w sprawie zasadności włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking”, a projekt stanowiska Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W dyskusji udział brali: Michał Myśliwiec, Dorota Kilańska i Mirosław Markowski.

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

Ad 3. Analityk Agencji streścił raport w sprawie oceny leku Ponvory (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia stwardnienia rozsianego.

Rada wysłuchiwała dopuszczonego do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Mirosław Markowski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska uczestniczyli: Anetta Undas, Michał Myśliwiec, Mirosław Markowski i Marcin Lipowski.

W związku z brakiem innych głosów Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie oceny leku Bimzelx (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Mirosław Markowski, Michał Myśliwiec i Anetta Undas.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W dalszej części dyskusji oraz formułowaniu finalnej wersji stanowiska uczestniczyli: Rafał Suwiński, Mirosław Markowski, Marcin Lipowski, Anetta Undas, Michał Myśliwiec i Tomasz Romańczyk.

W związku z brakiem innych głosów Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji omówił raport w sprawie produktu leczniczego Vivitrol (import docelowy) we wskazaniu dot. zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania spowodowanego używaniem alkoholu, w tym zespół uzależnienia, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji omówił raport w sprawie produktu leczniczego Impavido (import docelowy) we wskazaniu dot. leiszmaniozy trzewnej w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Mirosław Markowski, Michał Myśliwiec i Tomasz Pasierski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Tomasz Pasierski przedstawił propozycję opinii Rady w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Anetta Undas przedstawiła propozycję opinii Rady w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego – odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

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

Ad 9. Rada podjęła decyzję o zwołaniu w dniu 19 września 2022 r. posiedzenia pełnego składu w celu wydania uchwały dot. oceny leku Kerendia (finerenonum) związku z koniecznością wypracowania spójnego sposobu monitorowania zakreśleń w stanowiskach Rady.

Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:48.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 85/2022 z dnia 12 września 2022 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” jako świadczenia
gwarantowanego**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dn. 26.07.2022 r. (znak: DLG.7000.49.2021) Minister Zdrowia, działając na mocy art. 31c ust.1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 poz. 1285, z późn. zm.), zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” dedykowanego pacjentom ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Stożek rogówki (ang. keratoconus, wg ICD-10: H18.6 Stożek rogówki) to niezapalne, dystroficzne, postępujące schorzenie rogówki, w wyniku którego dochodzi do zmniejszenia grubości rogówki i jej uwypuklenia stożkowego, z towarzyszącym nieregularnym astygmatyzmem. Stożek rogówki zaliczany jest do postępujących, niezapalnych, degeneracyjnych ektazji rogówki. W przebiegu choroby krzywizna rogówki przybiera stożkowaty kształt na skutek zmniejszenia grubości i nadmiernego uwypuklenia rogówki w jej części centralnej lub paracentralnej. W stożku rogówki zwiększanie wartości keratometrii maksymalnej (Kmax) wskazuje na progresję choroby.

Według Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) załączonej do ww. zlecenia, populacją docelową są pacjenci ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6), w początkowym stadium (1 i 2 wg Amslera), w wieku od 0 do 40 r.ż., z grubością rogówki powyżej 400 μ m. U pacjentów dorosłych dodatkowo wymagane jest udokumentowanie progresji, polegające na ocenie zmianę krzywizny rogówki (Kmax) o ≥ 1 D, przy keratometrii wyjściowej nie mniejszej niż 47 D, w co najmniej dwóch badaniach wykonywanych co 6 miesięcy (warunek konieczny).

Dodatkowymi kryteriami wyznaczającymi progresję są utrzymanie lub pogorszenie ostrości wzroku towarzyszące zmianie krzywizny rogówki oraz konieczność wymiany soczewki twardej.

Zabieg metodą cross-linking (CXL) ma na celu zwiększenie sieciowania kolagenu istoty właściwej, dzięki czemu rogówka odzyskuje część wytrzymałości mechanicznej. Istotą zabiegu jest naświetlanie podanej uprzednio do rogówki ryboflawiny (witaminy B2), która absorbuje promieniowanie UVA (przy długości fali 365nm absorpcja jest optymalna), działa fotouczulająco oraz w efekcie uwalnia wzbudzony atom tlenu. Wzbudzone atomy tlenu indukują sieciowanie włókien kolagenu (tworzenie tzw. wiązań krzyżowych).

Procedura cross-linking jest zatwierdzona przez FDA dla pacjentów w wieku od 14 do 65 lat z postępującym stożkiem rogówki lub ektazją rogówki po operacji rogówki, w Chorwacji finansowanie obejmuje pacjentów do 45 r.ż.

Dowody naukowe

Zarówno opracowania wtórne (Kobashi 2017), jak i badania RCT (Larkin 2021, Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017, Malik 2017) oraz badania obserwacyjne (Simantov 2021, Or 2018) dostarczają dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo CXL. Zastosowanie CLX prowadzi do zatrzymania lub zmniejszenia progresji stożka rogówki, tak u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych. W zdecydowanej większości badań, w grupie badanej zaobserwowano spadek lub stabilizację średniej wartości keratometrii maksymalnej (Kmax) oraz polepszenie lub stabilizację ostrości wzroku (skorygowanej i nieskorygowanej), co świadczy o zahamowaniu progresji choroby.

Zdarzenia niepożądane po CXL, to m.in.: ból oka, przekrwienie, podrażnienie oka, sterylne nacieki rogówkowe, łzawienie, fotofobia, efekt olśnienia (ang. glare) bakteryjne zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, blizny, fałdy śródbłonna, nieregularny nabłonek oka, niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości widzenia. Część z nich miała charakter przejściowy i ustępowała podczas okresu obserwacji.

Problem ekonomiczny

Odnalezione raporty HTA z 2021 r. (Szwajcaria, Wielka Brytania) oraz analizy ekonomiczne z lat 2015–2021 (Stany Zjednoczone, Holandia, Kanada, Wielka Brytania) wskazują na opłacalność leczenia stożka rogówki z zastosowaniem sieciowania włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL), w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem, także u dzieci.

Szacunkowa ocena (NFZ) skutków finansowych w perspektywie 1 roku wyniesie od 650 tys. zł do 1,5 mln zł. Natomiast analizy AOTMiT wynika, że prawdopodobne wydatki płatnika publicznego będą na poziomie od 470 tys. zł do 2,5 mln zł, w zależności od scenariusza populacyjnego oraz liczby operowanych oczu u jednego pacjenta w ciągu roku.

Główne argumenty decyzji

Dostępne badania naukowe o najwyższej wartości, w tym badania RCT wykazują efektywność kliniczną stosowanej technologii, w porównaniu z komparatorem, dla punktów końcowych Kmax, BCVA i UCVA.

Dostępne metody terapii spowalniają lub zatrzymują postęp choroby lub korygują utratę wzroku. Żadna z tych metod nie leczy przyczyny schorzenia ani nie jest w stanie odwrócić uszkodzeń rogówki powstałych na skutek choroby. Liczba oczekujących (w latach 2018-2021) na przeszczepienie rogówki, w tym również pacjentów ze stożkiem rogówki, utrzymuje się na podobnym poziomie i wynosi około 3 000 osób.

Operacja stożka rogówki metodą CXL jest finansowana ze środków publicznych m.in. w Australii, Chorwacji, Estonii, Francji i w Niemczech.

Uwagi Rady

Zdaniem Rady, uszczegółowienia wymagają kryteria włączenia do wykonywania zabiegu.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: WS.420.6.2022 „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking – ocena zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego”. Data ukończenia: 08.09.2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 86/2022 z dnia 12 września 2022 roku
w sprawie oceny leku Ponvory (ponesimod) w ramach programu
lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczynania leczenia 14 tabletek (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), kod EAN: 05413868120363,
- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., kod EAN: 05413868120370,

w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” na proponowanych przez wnioskodawcę warunkach.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczynania leczenia 14 tabletek (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), kod EAN: 05413868120363,
- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., kod EAN: 05413868120370,

w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem obniżenia proponowanej CZN i/lub przedstawienia instrumentu dzielenia ryzyka, w postaci ceny hurtowej brutto, dla świadczeniodawcy

_____ w programie lekowym B.29.

Rada uważa za zasadne połączenie programów B.29 i B.46.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się wieloogniskowym i rozszanym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia komórek nerwowych i postępującej niepełnosprawności. SM skraca długość życia średnio o 6-7 lat, śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i długotrwałym unieruchomieniem.

Populację docelową stanowią pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS), charakteryzującym się rzutami choroby z okresami stabilizacji klinicznej – remisjami, między rzutami choroby. RRMS to najczęstsza postać SM, w zależności od źródła, rozpoznaje się ją u 60 – 80% wszystkich diagnozowanych osób. Według danych z analiz MZ, w 2019 roku w Polsce na stwardnienie rozsiane zapadło 2 620 osób, tj. 6,83 osoby na 100 tys. mieszkańców. Osób chorych w tym samym okresie było 51 540, tj. 134,28 osoby na 100 tys. mieszkańców.

Komparatorem dla ponesimodu, który jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu, są wszystkie technologie medyczne dostępne w programie lekowym B.29, tj. IFN beta-1a w dawce 30 µg podawany domięśniowo raz w tyg., IFN beta-1a w dawce 44 µg podawany podskórnym 3 razy w tyg., IFN beta-1b w dawce 250 µg podawany podskórnym co 2 dni, pegylowany IFN beta-1a w dawce 125 µg podawany co 2 tygodnie podskórnym lub domięśniowo, octan glatirameru w dawce 20 mg podawany podskórnym codziennie lub 40 mg podawany podskórnym 3 razy w tygodniu, fumaran dimetylu w dawce 240 mg podawany doustnie dwa razy na dobę oraz teryflunomid w dawce 14 mg podawany doustnie codziennie.

Wytyczne kliniczne europejskie MSTCG 2021 (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group) wskazują ponesimod jako jedną z wielu dostępnych opcji terapeutycznych w RRSM, pozostałe odnalezione wytyczne kliniczne (wydane przed rejestracją leku w 2021 r.) nie zawierają rekomendacji dla stosowania tej technologii.

Rekomendacje refundacyjne NICE 2022b (warunkowo), SMC 2021 (warunkowo), HAS 2021 są pozytywne i zalecają ponesimod w rzutowo-remisyjnym stwardnieniu rozsianym z aktywną chorobą zdefiniowaną przez cechy kliniczne lub obrazowe. Rekomendacje GBA 2021 i GBA 2022 wskazują brak lub niewielką dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu do komparatorów w subpopulacjach odpowiednio: dorosłych pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego z wysoce aktywną chorobą pomimo terapii innymi lekami modyfikującymi oraz dorosłych pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia

rozszianego, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia modyfikującego chorobę lub choroba nie jest nie jest wysoce aktywna, ale byli leczeni wstępnie lekami DMT.

Dowody naukowe

Dowody naukowe pochodzą z badania RCT III fazy OPTIMUM, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo ponesimodu (PON) i teriflunomidu (TERI) w okresie obserwacji 108 tygodni oraz badania RCT II fazy Olsson 2014, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo ponesimodu (PON) w różnych dawkach (10 mg, 20 mg, 40 mg) i placebo w okresie obserwacji 24 tygodnie oraz porównania pośredniego w metaanalizie sieciowej porównującej ponesimod z komparatorami finansowanymi w programie.

W bezpośrednim porównaniu (OPTIMUM) wykazano istotną statystycznie przewagę PON nad TERI w odniesieniu do:

- zmniejszenia średniorocznej częstości rzutów ($ReR = 0,695 [0,570, 0,848]$),
- zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby ($OR = 0,48 [0,38; 0,61]$),
- zmiany sprawności w skali EDSS ($MD = -0,13 [-0,22; -0,04]$),
- zmiany w obrazie MRI:
 - zmniejszenia liczby zmian Gd+ w obrazie MRI/rok ($ReR = 0,44 [0,36; 0,54]$),
 - zmniejszenia liczby zmian nowych lub powiększających się zmian w obrazie T1/skan ($ReR = 0,42 [0,31; 0,56]$),
 - zmiany objętości mózgu względem wartości wyjściowej ($MD = 0,34 [0,17; 0,50]$),
- wzrostu szans wystąpienia braku aktywności choroby:
 - NEDA-3 brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 ($OR = 1,70 [1,27; 2,28]$),
 - NEDA-4 brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowej ($OR = 1,85 [1,24; 2,7]$),
- obniżenia poczucia zmęczenia ocenionego w skali FSIQ RMS ($MD = -3,57 [-5,83; -1,32]$),
- zmiany w funkcjonowaniu pacjenta ocenionego skalą MSFC ($MD = 0,059 [0,001; 0,117]$).

W badaniu OPTIMUM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PON i TERI w odniesieniu do wystąpienia akumulacji niesprawności CDA3 (utrwalonej przez 3 miesiące) lub CDA6 (utrwalonej przez 6 miesięcy) mimo odnotowanej, istotnej statystycznie przewagi PON w odniesieniu do wystąpienia jednej ze składowych CDA3.

W badaniu OPTIMUM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PON i TERI w odniesieniu jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 wszystkie domeny łącznie.

W przedłużonym badaniu Olsson 2014 w którym porównano PON vs PLC, na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017 odnotowano względną redukcję ryzyka wystąpienia rzutu choroby 33,5%, $p=0,043$ w okresie obserwacji 6 lat. Na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017 względna redukcja ryzyka wystąpienia średniej liczby nowych zmian Gd+ w obrazie T1 MRI na osobę/skan wyniosła 44%, $p=0,007$, natomiast względna redukcja ryzyka wystąpienia średniej liczby nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 MRI na osobę/24 tygodnie wyniosła 66,9%, $p<0,0001$ w ciągu 6 lat leczenia.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu OPTIMUM wykazała w grupie PON w porównaniu z TERI istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia: zwiększenia aktywności aminotransferaz, duszności i istotne statystycznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki, łysienia. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy PON i TERI w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem prowadzących do przerwania terapii oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Problem ekonomiczny

koszt terapii ponesimodem jest od wszystkich dostępnych w programie B.29 opcji terapeutycznych, uwzględniając dodatkowy efekt zdrowotny, ICUR, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY) i wynosi dla IFNB-1a-im (), IFNB-1a-sc (), IFNB-1b-sc (), DMF (), TERI (); ICUR ponesimodu pozostaje).

Prognozowany

Główne argumenty decyzji

Ponesimod jest kolejną opcją terapeutyczną w SM. Badanie z aktywnym komparatorem (TERI), [REDAKTOWANE], wykazały zadowalającą efektywność kliniczną, przy braku [REDAKTOWANE]. W dostępnych badaniach nie wykazano istotnych różnic między lekami w zakresie progresji niepełnosprawności i jakości życia. Biorąc pod uwagę powyższe i brak badań bezpośrednio porównujących ponesimod względem innych od TERI opcji terapeutycznych, finansowanych w programie oraz zidentyfikowane ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy i ryzyka stąd wynikające dla płatnika publicznego, zasadnym jest obniżenie proponowanej CZN i/ [REDAKTOWANE].

Uwaga Rady

Utajnienie danych klinicznych, w tym opracowań wtórnych, przez podmiot wnioskujący zmniejsza wiarygodność przedstawionych informacji.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), 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.4231.30.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ponvory (ponesimod) we wskazaniu: »Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)«”. Data ukończenia: 01.09.2022 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 (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.)

o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 87/2022 z dnia 12 września 2022 roku
w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumabum)
w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej
i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” na proponowanych przez wnioskodawcę zakresie i warunkach finansowych.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem ograniczenia populacji leczonej do ciężkiej postaci choroby oraz pod warunkiem [REDACTED], zapewniającego konkurencyjność kosztową w stosunku do leków stosowanych w ciężkiej postaci choroby.

Rada nie zgłasza innych uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Łuszczycyca jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) występuje najczęściej (dotyczy nawet 90% chorych). Zapadalność na łuszczycę w Polsce w całej populacji wyniosła 0,13%, co przekłada się na 28,2 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej w całej populacji wyniósł 73,2 na 100 tys. ludności.

W leczeniu łuszczycy stosuje się leki zewnętrzne, fototerapię i fotochemoterapię, leki modyfikujące działanie układu immunologicznego oraz leki biologiczne, które są refundowane w ramach programu lekowego B47: „Leczenie umiarkowanej

i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”, takie jak: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CER), tyltrakizumab (TIL) i guselkumab (GUS) w leczeniu postaci umiarkowanej do ciężkiej oraz sekukinumab (SEK), iksekizumab (IKS), ustekinumab (UST) i risankizumab (RIS) w leczeniu postaci ciężkiej.

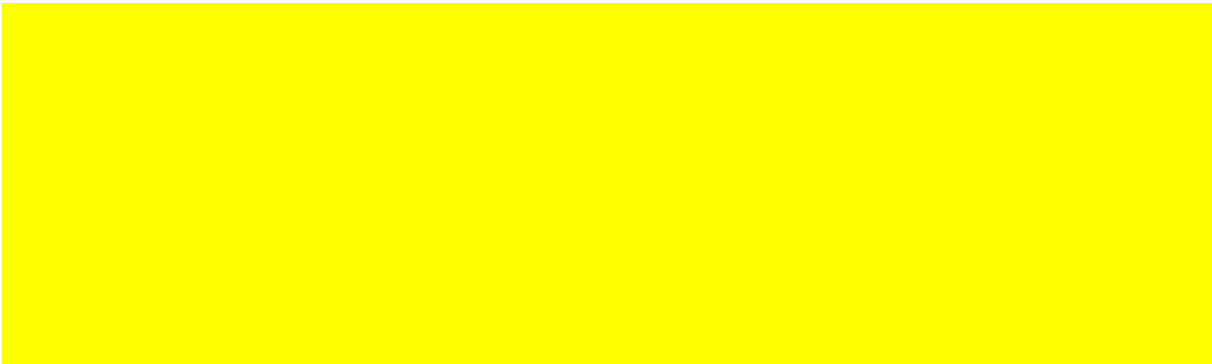
Bimekizumab (BIM) jest biologicznym lekiem immunosupresyjnym, inhibitorem interleukin IL-17A, IL-17F oraz pośrednio IL-23. Jako produkt leczniczy Bimzelx został dopuszczony do obrotu przez EMA dnia 20 sierpnia 2021 r.

Produkt Bimzelx nie był dotychczas przedmiotem opinii Rady Przejrzystości.

Problem decyzyjny dotyczy zasadności włączenia produktu Bimzelx (bimekizumab) do programu leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej oraz finansowania tej technologii ze środków publicznych.

Dowody naukowe

W analizie klinicznej, porównania bezpośrednie BIM względem ADA (badanie BE SURE), SEK (badanie BE RADIANT) i UST (badanie BE VIVID), wskazywały na istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie zmniejszenia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi, mierzonej za pomocą wskaźnika PASI (Psoriasis Area and Severity Index), wykazano przewagę terapii BIM względem ADA, SEK i UST w zakresie PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. Ponadto wykazano IS różnice na korzyść BIM, w porównaniu do ADA, SEK i UST w zakresie aktywności choroby ocenianej w skali IGA (uzyskanie całkowitego wyeliminowania łuszczycowych zmian skórnych lub obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych) oraz w zakresie jakości życia, ocenianej w skali DLQI. Dodatkowo porównanie bezpośrednie BIM vs UST wskazywało na IS różnice na korzyść BIM w zakresie nasilenia objawów łuszczycy w skali P-SIM, dotyczącej oceny stopnia nasilenia łuszczenia skóry oraz nasilenia świądu. Wyniki oceny długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa BIM w badaniu BE BRIGHT wykazały, że częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 100, a także skuteczność terapii oceniana w skali IGA oraz za pomocą wskaźnika BSA (Body Surface Area) wśród chorych odpowiadających na leczenie BIM utrzymywała się na względnie stałym poziomie w okresie do 100 tyg. terapii.



Do analizy klinicznej włączono też trzy przeglądy systematyczne (Armstrong 2022, Xu 2021 oraz Sbidian 2021), na podstawie których wskazano różnice IS na korzyść BIM względem ADA, SEK i UST w zakresie wskaźników PASI. W najnowszym przeglądzie Sbidian 2022 (opublikowany po złożeniu wniosku) najskuteczniejszymi lekami w porównaniu z placebo pod względem odpowiedzi PASI 90 były: INF, BIM, IKS i RIS. Skuteczność kliniczna tych leków była porównywalna. W porównaniach bezpośrednich BIM vs ADA, SEK i UST wykazano brak IS różnic w stosunku do częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono zakażenia górnych dróg oddechowych.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, NICE 2017, FSD 2018, AAD-NPF 2019), u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (np. metotreksat, cyklosporyna, GKS) można zastosować terapie biologiczne. Bimekizumab został dopuszczony do obrotu w sierpniu ubiegłego roku, prawdopodobnie dlatego znalazł miejsce jedynie w najnowszych wytycznych europejskich (EuroGuiDerm 2022) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (CADTH 2022, G-BA/IQWiG 2022, HAS 2022, NICE 2021 i SMC 2021), w tym cztery warunkowe (m.in. ograniczenie populacji do chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, potrzeba obniżenia ceny).

Problem ekonomiczny

Stosowanie bimekizumabu w miejsce innych leków z programu „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” jest

. Oszacowane ICUR w stosunku do komparatorów wyniosły

. Objęcie refundacją bimekizumabu będzie związane z

. Szacowanie obciążenia budżetu płatnika publicznego charakteryzuje się dużą niepewnością ze względu na trudność określenia wielkości populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku innych leków objętych programem.

Główne argumenty decyzji

Dostępne bezpośrednio badania porównawcze, metaanaliza sieciowa oraz przeglądy systematyczne wskazują na większą skuteczność bimekizumabu w odniesieniu do wszystkich komparatorów. Obserwacja leczenia bimekizumabem, trwająca do 100 tygodni, wykazała względnie stabilne utrzymywanie się efektu klinicznego. Należy jednak

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), 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.4231.31.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD 10:L40.0)«”. Data ukończenia: 1 września 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Vedim 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: (Vedim Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 88/2022 z dnia 12 września 2022 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
leku Vivitrol (naltrekson o przedłużonym uwalnianiu) we wskazaniu:
zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane
używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Vivitrol (naltrekson o przedłużonym uwalnianiu), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 380 mg, we wskazaniu: zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Vivitrol nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce ani w Europie. Uzyskał rejestrację FDA na terenie Stanów Zjednoczonych (w 1984 r.). Dotychczas nie wydano zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego.

W świetle wskazania rejestracyjnego, leczenie preparatem Vivitrol powinno być częścią kompleksowego programu, który obejmuje wsparcie psychospołeczne. W leczeniu uzależnienia od alkoholu Vivitrol jest wskazany u pacjentów, którzy są w stanie powstrzymać się od alkoholu w warunkach ambulatoryjnych, przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci nie powinni aktywnie pić w momencie pierwszego podania preparatu Vivitrol. Zalecana dawka preparatu Vivitrol to 380 mg, podawane domięśniowo co 4 tygodnie lub raz w miesiącu.

Analiza danych wykazała, że rozpoznanie F10 wraz z podkodami, w trakcie realizacji co najmniej jednego świadczenia sfinansowanego ze środków publicznych, zostało sprawozdane w 2019 r. u blisko 315 tys. pacjentów. W 2021 r. współczynnik epidemiologiczny chorobowości F10 wyniósł 753,40 przypadków / 100 000 ludności.

We wskazaniach związanych z leczeniem farmakologicznym zaburzeń psychicznych i zachowania spowodowanych używaniem alkoholu, w tym zespołu uzależnienia, nie ma w Polsce refundowanych opcji terapeutycznych. Dostępne są natomiast produkty lecznicze zawierające akamprozat, naltrekson (postać

doustną) i nalmefen, czyli substancje wymieniane w wytycznych jako leczenie pierwszej linii.

Dowody naukowe

Do analizy włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Murphy 2022, który objął 7 randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność naltreksonu w zawiesinie o przedłużonym uwalnianiu z placebo (n=1500 pacjentów). Główne ograniczenia badania to: brak dowodów z okresu obserwacji dłuższego niż 6 miesięcy, włączenie badań, w których pacjenci otrzymywali inną niż zarejestrowana dawka interwencji (2 badania spośród 7), włączenie badań przeprowadzonych na subpopulacjach. U pacjentów leczonych naltreksonem w zawiesinie o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu z placebo, była IS niższa liczba dni, w których uczestnicy spożywali alkohol (ang. drinking days, DD): WMD DD=-2,0; 95% CI: -3,4; -0,6; p=0,03 (metaanaliza wyników 5 badań) oraz IS niższa liczba dni, w których uczestnicy spożywali dużo alkoholu: WMD HDD = -1,2; 95% CI: -0,2; -2,1; p = 0,02 (metaanaliza 7 badań – główna analiza w badaniu). W badaniu Murphy 2022 mierzono również różnicę ryzyka nawrotu spożywania alkoholu (abstynencja na czas trwania badania) oraz różnicę ryzyka nawrotu spożywania dużych ilości alkoholu u pacjentów leczonych naltreksonem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do pacjentów leczonych placebo, metaanalizując wyniki odpowiednio 3 lub 4 badań. Otrzymane wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Autorzy publikacji wysnuli wniosek, że naltrekson w zawiesinie o przedłużonym uwalnianiu obniża liczbę dni, w których pacjenci spożywają alkohol i liczbę dni, w których uczestnicy spożywają duże ilości alkoholu, w porównaniu z placebo, a redukcja ta jest większa, gdy leczenie trwa dłużej.

W ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki badania Malone 2019a, które nie zostało włączone do przeglądu systematycznego z uwagi na brak pełnotekstowej publikacji. Było to randomizowane badanie kliniczne, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo naltreksonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu oraz w formie tabletek doustnych, w którym randomizacji poddano 237 pacjentów. Czas obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym było uzyskanie Good Clinical Outcome (GCO) definiowanego jako abstynencja lub umiarkowane spożywanie alkoholu w ciągu 20 spośród 24 tygodni badania. Pacjenci raportowali uzyskanie GCO poprzez odpowiedź „tak/nie” na pytanie w kwestionariuszu. Wyniki otrzymane w badanych grupach nie różniły się w sposób znaczący. Uzyskanie GCO w tygodniach 5- 4 zaraportowało 29% w grupie XR-NTX oraz 23% w grupie 0-NTX. Średnia liczba miesięcy z GCO wyniosła 2,9 mies. w grupie XR-NTX oraz 2,5 mies. w grupie 0-NTX. Odsetek dni, w których zachowano abstynencję wyniósł 70% w grupie XR-NTX vs 71% w grupie 0-NTX, a odsetek dni, w których spożywano dużą ilość alkoholu (HDD): 20% w grupie XR-NTX vs 16% w grupie

O-NTX. Zmniejszenie punktacji w skali OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale) z 17,6 do 7,6 było porównywalne w obu ramionach. Autorzy badania Malone 2019a uznali, że rozpoczęcie terapii oraz jej utrzymanie w obu ramionach było na dobrym poziomie, a pacjenci w całym badaniu raportowali poprawę długoterminowych wyników w zakresie spożywania alkoholu. Zebrane dowody są jednak zdaniem autorów niewystarczające, aby oceniać różnice w zakresie pierwszorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych raportowanych przez pacjentów przyjmujących XR-NTX i O-NTX.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie naltreksonu w ocenianym wskazaniu, jednak wydaje się, że większość wytycznych odnosi się wyłącznie do formy doustnej. Amerykańskie wytyczne APA 2018 wskazują, że naltrekson o przedłużonym uwalnianiu może poprawić współpracę pacjentów. Wytyczne BAP 2012 odnotowują istnienie naltreksonu o przedłużonym uwalnianiu, jednak bez sformułowania osobnych zaleceń terapeutycznych.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z informacjami umieszczonymi na stronie drugs.com cena jednej ampułki leku Vivitrol to 1 589,22 USD, co odpowiada 7 513,20 zł po średnim kursie NBP z 2 września 2022 r. Koszt terapii trwającej 6 miesięcy wyniósłby zatem 45 079,18 zł.

Główne argumenty decyzji

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie liczebności populacji pacjentów, którzy mogliby stosować lek Vivitrol, sprowadzany w ramach importu docelowego. Do dnia przekazania materiałów do Agencji nie wpłynęły żadne opinie ekspertów klinicznych. Nie odnaleziono również rekomendacji dotyczących finansowania leku Vivitrol we wnioskowanym wskazaniu.

Koszt terapii naltreksonem w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu jest znaczący, a przy tym znacznie wyższy niż koszt leczenia dostępnymi w Polsce lekami w postaci doustnej. Brak jest zaś podstaw do przyjęcia wyższej skuteczności wnioskowanego leku.

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację nr: OT.4211.13.2022 „Vivitrol

(naltrekson o przedłużonym uwalnianiu) w leczeniu zaburzeń psychicznych i zachowania spowodowanych używaniem alkoholu, w tym zespół uzależnienia (ICD-10 F10)”. Data ukończenia: 5 września 2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 89/2022 z dnia 12 września 2022 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Impavido (miltefosinum) we wskazaniu: leiszmanioza trzewna
(ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru
odporności (HIV)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Impavido (miltefosinum), kapsułki 50 mg, we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wyłącznie po niepowodzeniu standardowego leczenia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Leiszmanioza trzewna (VL) jest chorobą postępującą – nierozpoznana i nieleczona może prowadzić do zgonu u 95% chorych w ciągu 2 lat.

Rokowanie jest szczególnie niekorzystne u chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, ponieważ przebieg leiszmaniozy trzewnej u osób zakażonych HIV może być ciężki i/lub nietypowy, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie. Z uwagi na obserwowane reaktywacje wyleczonej leiszmaniozy u osób z niedoborami odporności, nie ma pewności czy leczenie zapewnia eliminację pasożyta z organizmu.

Wśród aktualnie stosowanych terapii w leczeniu leiszmaniozy trzewnej w przebiegu HIV wymienia się najczęściej liposomalną amfoterycynę B, związku 5-wartościowego antymonu oraz paromomycynę. Jedną z najskuteczniejszych opcji jest podanie liposomalnej amfoterycyny B, jednak lek ten nie jest skuteczny w przypadku rozwoju lekooporności, do czego predysponuje zakażenie HIV.

Dowody naukowe

We wszystkich wytycznych, lekiem z wyboru w pierwszej linii leczenia u pacjentów z koinfekcją leiszmaniozy trzewnej i HIV jest liposomalna amfoterycyna B ze względu na profil bezpieczeństwa tego leku, co zostało podkreślone w wytycznych WHO 2017 i ECDC 2022. Wśród terapii alternatywnych, w wytycznych wymieniano głównie inne kompleksy lipidowe amfoterycyny B, deoksyholan amfoterycyny B, związku 5-wartościowego antymonu (stiboglukonian sodu, antymonian megluminy) oraz miltefozynę.

Miltefozyna, będąca pierwszym lekiem doustnym w leczeniu VL, wymieniana jest we wszystkich wytycznych jako terapia alternatywna II rzutu w leczeniu przyczynowym, jak i w leczeniu podtrzymującym, w celu zmniejszenia częstości nawrotów choroby.

Odnalezione dowody, najbardziej zbliżone w zakresie ocenianego wskazania, ograniczają się do trzech opisów przypadków (Faucher 2016, Vassallo 2014 i Rybniker 2010), w których przedstawiono wyniki leczenia miltefozyną 4 pacjentów po niepowodzeniu leczenia liposomalną amfoterycyną B w pierwszej linii leczenia oraz pięciu odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących leczenia miltefozyną pacjentów z VL, w których przedstawiono wyniki leczenia pacjentów współzakażonych HIV.

Należy mieć na uwadze, że dostępne dowody naukowe cechuje szereg ograniczeń w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego (różna populacja, odmienne dawkowanie, badania otwarte).

Ponadto pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Problem ekonomiczny

Liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: B55.0 i współistniejącym z zakresu B20-B24 wyniosła 1. Stosując jako analizę wrażliwości sytuację odwrotną (pacjenci z rozpoznaniem głównym ICD-10 z zakresu: B20-B24 i współistniejącym B55.0) również 1 pacjent spełniał kryteria rozpoznania. Koszt leczenia szpitalnego opisanego wyżej pacjenta wyniósł łącznie 134,6 tys. PLN (wartość sprawozdana) oraz 145,4 tys. PLN (wartość rozliczona) w okresie luty-grudzień 2021 r.

Należy również uwzględnić różne długości terapii lekiem Impavido, przedstawione w dokumentach HPI FDA oraz SPCh dla leku dostępnego w Niemczech, odpowiednio:

- 28 dni (HPI FDA: stała liczba dni terapii niezależnie od wagi pacjenta, dawkowanie 3x50 mg dla wagi równej lub większej 45 kg, poniżej 2x50 mg);
- 55 dni (SPCh dla leku dostępnego w Niemczech: średni czas trwania leczenia podany dla badania, w którym podawano miltefozynę u pacjentów z VL z koinfekcją HIV »dawkowanie 50 mg trzy razy dziennie dla wagi >67kg«).

Koszt stosowania produktu leczniczego (wg drugs.com) Impavido podczas 28-dniowej terapii u jednego pacjenta wynosi ok. 166 tys. PLN biorąc pod uwagę niższą dawkę dzienną 100 mg, w przypadku wyższej dawki dziennej wynoszącej 150 mg, koszt terapii wynosi ok. 249 tys. PLN.

Koszt terapii Impavido, wg ceny za opakowanie produktu leczniczego z bazy EURIPID (dla jednego kraju tj.: Izraela, gdzie wg bazy EURIPID lek jest refundowany) wynosi odpowiednio:

- 28-dniowej w przypadku dawki dziennej wynoszącej 150 mg - [REDACTED],
- a 55-dniowej - [REDACTED]

W zleceniu MZ wyszczególniono także, że do tej pory brak jest pacjentów z leiszmaniozą trzewną w przebiegu HIV, dla których sprowadzono by w ramach importu docelowego oceniany produkt leczniczy lub inne produkty lecznicze w analizowanym wskazaniu.

Główne argumenty decyzji

U pacjentów z obniżoną odpornością Impavido można stosować wyłącznie po niepowodzeniu standardowego leczenia, ponieważ dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu produktu Impavido u takich pacjentów. Obecnie żaden lek nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu.

We wszystkich wytycznych lekiem z wyboru w pierwszej linii leczenia u pacjentów z koinfekcją leiszmaniozy trzewnej i HIV jest liposomalna amfoterycyna B, ze względu na jej profil bezpieczeństwa, jednak lek ten nie jest skuteczny w przypadku rozwoju lekooporności, do czego predysponuje zakażenie HIV.

Uwaga Rady

Rada proponuje sprowadzanie leku z najtańszego źródła wg. bazy EURIPID.

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację nr: OT.4211.16.2022 „Impavido (miltefozyna) we wskazaniu: leiszmanioza trzewna (ICD-10: B55.0) w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)”. Data ukończenia: 8 września 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności:

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 137/2022 z dnia 12 września 2022 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
mycophenolas mofetil 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 substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała wcześniej opinię nr 339/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Nie zidentyfikowano opublikowanych od tego czasu rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania mykofenolanu mofetylu w tym wskazaniu.

Z uwagi na rzadkość choroby dowody naukowe opierają się na pojedynczych opisach przypadków.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), 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 dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: WS.4221.4.2022, Aneks do raportu nr: OT.4321.53.2019, „Mykofenolan mofetylu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego”. Data ukończenia: 07.09.2022 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 138/2022 z dnia 12 września 2022 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
sirolimusum 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 substancję czynną sirolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego – odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała pozytywne rekomendacje dla substancji czynnej syrolimus we wnioskowanym wskazaniu w 2016 i w 2019 roku (decyzje nr 340/2016 i nr 345/2019)

Od daty ostatniej analizy w 2019 roku nie odnaleziono nowych zaleceń towarzystw naukowych odnoszących się do stosowania leku Syrolimus w leczeniu cytopenii u chorych na autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS). Także nie opublikowano w ostatnich 3 latach wysokiej jakości badań naukowych na temat stosowania leku Syrolimus we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono jedynie 2 opisy przypadków ALPS, w których podawano lek Syrolimus. Gu et al. 2021 opisał pacjenta z rozpoznaniem w 10. r. ż. ALPS III i potwierdzonym homozygotycznym wariantem mutacji genu kinazy białkowej PRKCD (c.36T>G, p.Y12X) ze splenomegalią, małopłytkowością i niedokrwistością opornymi na kortykosteroidy i immunoglobuliny, u którego obserwowano dobrą odpowiedź kliniczną po 3 miesiącach na dodanie do kortykosteroidów leku Syrolimus w dawce 1,5 mg/m² wraz z oceną jego stężenia we krwi, a następnie doszło do nawrotu objawów po jego odstawieniu.

Gu et al. 2022 opisał 2-letniego pacjenta z ALPS z heterozygotycznym wariantem genu FAS linii zarodkowej (mutacja c.857G > A, p.G286E) objawiającym się limfadenopatią, splenomegalią oraz pancytopenią oporną na leczenie. Stosowanie leku Syrolimus w dawce 1,5 mg/m² spowodowało ustąpienie autoimmunologicznej cytopenii i zmniejszenie śledziony.

W ostatnich 3 latach nie opublikowano nowych danych na temat bezpieczeństwa leku Syrolimus. Dotychczasowe badania nie wskazują na nieakceptowane działania niepożądane leku.

Wobec faktu, że ALPS z oporną na leczenie cytopenią jest bardzo rzadką, ciężką chorobą, w leczeniu której nie ma innej dostępnej w Polsce technologii, Rada podtrzymuje wcześniejszą pozytywną opinię w sprawie refundacji stosowania leku Syrolimus we wnioskowanym wskazaniu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), 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 dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: WS.4221.5.2022, Aneks do raportu nr OT.4321.54.2019, „Syrolimus we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego – oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach”. Data ukończenia: 07.09.2022.