



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.12.2022.BW

Protokół nr 12/2022
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 21 marca 2022 roku
w formie wideokonferencji

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:09.

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

1. Anna Gręziak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Marcin Lipowski
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski
7. Jakub Pawlikowski
8. Tomasz Romańczyk
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 leku Cresemba (isavuconazolium) we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane; leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Spravato (esketaminum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2).
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”.
5. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program wczesnego wykrywania wad słuchu i wzroku wśród dzieci w wieku 6 lat w gminie Świebodzin na lata 2022-2024”.
6. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt 2., 3. i 4., a Anetta Undas w zakresie pkt 2. proponowanego porządku obrad, w związku z czym podczas głosowań nad ww. punktami



ich głosy liczone będą jako wstrzymujące. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów. Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) przyjęła proponowany porządek obrad.

Na posiedzenie dołączyła Monika Urbaniak i nie zadeklarowała konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował dane z raportu nt. leku Cresemba (wniosek refundacyjny) we wskazaniach dotyczących leczenia aspergilozy oraz mukormykozy. Propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anna Gręziak.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Anetta Undas, Rafał Niżankowski, Maciej Karaszewski i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za” przy 2 głosach „wstrzymujących”, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad.3 Analityk Agencji zaprezentował dane o leku Spravato (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. pacjentów chorych na depresję lekooporną.

Rada wysłuchiwała stanowiska eksperta z dziedziny psychiatrii, dopuszczonego do wzięcia udziału w posiedzeniu. Ekspert odpowiadał także na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Michał Myśliwiec Maciej Karaszewski, Anetta Undas oraz Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” i 1 głosie „wstrzymującym”, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad.4 Analityk Agencji zaprezentował dane o leku Darzalex (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy.

Rada wysłuchiwała stanowiska eksperta z dziedziny hematologii, dopuszczonego do wzięcia udziału w posiedzeniu. Ekspert odpowiadał także na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anetta Undas.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Tomasz Romańczyk, Anetta Undas, Michał Myśliwiec i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” przy 1 głosie „wstrzymującym”, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko w zakresie dożylnego podania (załącznik nr 3 do protokołu) oraz głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” przy 1 głosie „wstrzymującym”, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko w zakresie podskórnej drogi podania (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad. 5. Analityk Agencji zaprezentował założenia programu polityki zdrowotnej gm. Świebodzin z zakresu wczesnego wykrywania wad słuchu i wzroku u dzieci, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 6. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:30.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 24/2022 z dnia 21 marca 2022 roku

w sprawie oceny leku Cresemba (isawukonazol) we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane; leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Cresemba (isawukonazol), kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps., kod GTIN: 07640137532321;*
- *Cresemba (isawukonazol), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07640137532352;*

we wskazaniach:

- *leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane;*
- *leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.*

Produkty lecznicze Cresemba mają być dostępne w ramach dwóch kategorii dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową (kapsułki twarde); w ramach katalogu chemioterapii bezpłatnie (kapsułki twarde i proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), w ramach nowej grupy limitowej.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Aspergillus odpowiada za 60% inwazyjnych chorób grzybiczych (IFD - invasive fungal disease) u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym zakażeniu jest długotrwała i głęboka neutropenia, najczęściej w wyniku stosowania cytostatyków i przewlekłego leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów. Grupą najbardziej podatną na zakażenie są pacjenci po przeszczepieniu szpiku i narządów litych, chorzy leczeni z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, zwłaszcza z powodu ostrych białaczek i chorzy z AIDS. Inwazyjna aspergiloza płucna jest najcięższą postacią zakażenia układu oddechowego przez grzyby z rodzaju Aspergillus. Śmiertelność w grupie pacjentów z upośledzoną



odpornością jest bardzo wysoka i wynosi 95%, zaś u osób z prawidłową odpornością – 40-65%.

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2017-2020 każdego roku odnotowano odpowiednio 896, 933, 937, 694 pacjentów z rozpoznaniem głównym choroby wg ICD-10: B44 inwazyjna aspergiloza oraz odpowiednio 66, 46, 58, 52 pacjentów z rozpoznaniem B46 mukormykoza. Natomiast w pierwszej połowie 2021 roku odnotowano 341 i 9 pacjentów kolejno z inwazyjną aspergilozą i mukormykozą.

Problem decyzyjny

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 18), obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych w zakażeniach grzybiczych są:

- w ramach refundacji aptecznej: pozakonazol; worykonazol;
- w ramach katalogu chemioterapii: pozakonazol; worykonazol.

Zgodnie z ChPL, Cresemba (izawukonazol) jest wskazana u osób dorosłych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Wnioskowane do refundacji wskazanie jest zawężone do pacjentów, u których nie jest wskazane leczenie worykonazolem. Leczenie mukormykozy u pacjentów, u których nie jest wskazane leczenie amfoterycyną B jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Lek Cresemba [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

[redacted] W uzasadnieniach rekomendacji wskazywano na korzyści kliniczne płynące ze stosowania izawukonazolu, na podstawie wyników badań SECURE i VITAL

Dowody naukowe

Odnaleziono 10 rekomendacji (polskich i zagranicznych/międzynarodowych) dotyczących inwazyjnej aspergilozy (IA) oraz 5 rekomendacji dotyczących mukormykozy. W leczeniu inwazyjnej aspergilozy (IA), wytyczne zalecają stosowanie worykonazolu, izawukonazolu lub różnych form amfoterycyny B. W kolejnych liniach leczenia wskazywane są terapie skojarzone, np. z echinokandynami.

Worykonazol (i aktualnie również izawukonazol) uznawane są za najskuteczniejsze leki w terapii inwazyjnej aspergillozy i mają najwyższy poziom rekomendacji w zaleceniach towarzystw naukowych, np. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America; ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia

and hematopoietic stem cell transplant patients; Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.

W leczeniu mukormykozy, wytyczne wskazują jako leczenie pierwszego wyboru różne formy amfoterycyny B, pozakonazol lub terapie skojarzone oraz izawukonazol, pozakonazol lub terapie skojarzone, jako leczenie drugiego wyboru. U chorych z zaburzoną czynnością nerek, progresją choroby lub istotną toksycznością innego leczenia zaleca się stosowanie izawukonazolu.

*Wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne III fazy VITAL, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu (ISA). Do badania włączano m.in. pacjentów z prawdopodobną lub możliwą inwazyjną aspergilozą i zaburzeniami czynności nerek oraz z prawdopodobną lub potwierdzoną mukormykozą. Włączył też randomizowane badanie III fazy SECURE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ISA (izawukonazolu) i worykonazolu (WOR) wśród pacjentów z inwazyjną chorobą grzybiczą (udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą) wywołaną przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* lub inne grzyby strzępkowe.*

W jednoramiennym, prospektywnym badaniu klinicznym III. fazy VITAL, pacjenci z inwazyjną chorobą grzybiczą (ang. invasive fungal disease, IFD), taką jak inwazyjna aspergiloza i mukormykoza, otrzymywali izawukonazol (ISA) w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. Maksymalny czas leczenia określono na 180 dni, z możliwością wydłużenia terapii w przypadku oczekiwanych korzyści klinicznych z dalszego leczenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła odpowiedź na leczenie w 42. dniu badania (odpowiedź kliniczna – powodzenie leczenia: ustąpienie wszystkich podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD lub częściowe ustąpienie podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD; niepowodzenie leczenia: brak ustąpienia jakichkolwiek podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych i/lub ich pogorszenie; odpowiedź mykologiczna - powodzenie leczenia: eradykacja patogenu lub przypuszczalna eradykacja patogenu; niepowodzenie leczenia: obecność patogenu lub podejrzenie obecności patogenu). Ocenę przeprowadzono również w 84. dniu badania oraz w momencie zakończenia leczenia (EOT). Odnalezione dowody kliniczne dotyczące efektywności eksperymentalnej są ograniczone, porównanie z amfoterycyną B w przypadku pacjentów z IA wymagało wykonania porównania pośredniego, natomiast w przypadku mukormykozy odnaleziono tylko badanie jednoramienne (w którym dodatkowo wykonano porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną). Należy mieć na uwadze, że wspomniane grzybice są chorobami rzadkimi, a Cresemba posiada status leku sierocego, ponadto w mukormykozie,

gdy leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane opcje terapeutyczne są ograniczone.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją (SECURE), dotyczące populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Celem badania była ocena skuteczności ISA względem standardu leczenia (wg wytycznych obowiązujących w okresie rozpoczynania badania – worykonazolu). Do badania nie kwalifikowano zatem pacjentów, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane (docelowa populacja z IA we wniosku o refundację).

W 42. dniu badania w grupie pacjentów z IA (n=24), powodzenie leczenia ISA zaobserwowano u 7 (29%) pacjentów. Ocena przeprowadzona w 84. Dniu badania wskazała na powodzenie leczenia u 7/24 (29%) pacjentów z IA. W momencie zakończenia leczenia (EOT) odpowiedź na leczenie uzyskano u 8 pacjentów; do progresji choroby doszło u 11 pacjentów. Wśród wszystkich chorych z IA analizowanych w badaniu VITAL śmiertelność całkowita w dniu 42. wyniosła 13% (n = 3), a w dniu 84 - 25% (n = 6).

W przypadku mukormykozy (VITAL, publ. Marty 2016), do badania włączono 37 pacjentów, w tym 21 pacjentów, dla których terapia ISA stanowiła terapię I. linii; 11 pacjentów, u których doszło do oporności na wcześniej stosowane leczenie oraz 5 pacjentów wykazujących nietolerancję wcześniej stosowanego leczenia. Powodzenie terapii ISA w 42. dniu badania uzyskano u 4 (11%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 1 (9%) pacjenta z podgrupy opornych na wcześniejsze leczenie i u 3 (14%) chorych otrzymujących ISA w I linii. Wszystkie odnotowane odpowiedzi stanowiły odpowiedzi częściowe. Najczęściej obserwowano stabilizację choroby: u 16 (43%) pacjentów z mukormykozą ogółem oraz kolejno u 4 (36%), 3 (60%) i 9 (43%) pacjentów w podgrupach: opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii. Do progresji choroby doszło u 1 pacjenta, leczonego ISA w I linii. Z kolei powodzenie leczenia w 84. dniu zaobserwowano u 7 (19%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 2 (10%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Odpowiedź całkowitą uzyskało ogółem 2 (5%) pacjentów (po 1 chorym z podgrup opornych na wcześniejsze leczenie i leczonych w I linii), a odpowiedź częściową u 5 (14%) pacjentów ogółem (3 pacjentów, którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie, 1 chorego z nietolerancją wcześniejszego leczenia i 1 chorego leczonego ISA w I linii). Stabilizację choroby obserwowano u 11 (30%) pacjentów ogółem (odpowiednio u 9 (43%) i 2 (40%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii). Progresję choroby stwierdzono u 1 pacjenta, z podgrupy chorych opornych na wcześniejszą terapię. Ocenę odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) przeprowadzono u 35 z 37 chorych (dwóch chorych

kontynuowało leczenie po 180. dniu). Powodzenie leczenia odnotowano u 11 (31%) pacjentów ogółem, w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) (n = 1) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i 6 (32%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Do 42. dnia badania odnotowano 14 zgonów (śmiertelność całkowita wyniosła 38%), a do dnia 84 - 16 zgonów (43%). Wśród chorych otrzymujących ISA w I. linii, do 42. dnia odnotowano 7 zgonów, a do dnia 84 – 9, z czego 8 zostało ocenione, jako związane z progresją inwazyjnej choroby grzybiczej.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszty terapii inwazyjnej aspergilozy preparatami Cresemba u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted]. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted].

Koszt terapii mukormykozy u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] oraz w perspektywie wspólnej wynosi [redacted].

Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted]. Różnice w kosztach wynikają bezpośrednio z obowiązującego sposobu rozliczania leczenia grzybic w ramach JGP. Obecnie świadczeniodawca ponosi koszty leków rozliczanych w ramach JGP. Koszt leku często znacząco przewyższa wartość hospitalizacji dla poszczególnych JGP. Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cresemba spowoduje (dla kosztu terapii jednego pacjenta) w inwazyjnej aspergilozie: [redacted] kosztów [redacted] analizy, natomiast w mukormykozie: [redacted] kosztów leczenia, zaś [redacted] kosztów leczenia. Po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Cresemba jego koszty ponosiłby w znacznej większości NFZ. Największy wpływ na wysokość kosztów inkrementalnych w obu wskazaniach ma czas trwania leczenia lekiem Cresemba.

Główne argumenty decyzji

Według opinii klinicysty hemato-onkologa, najważniejsze zalety izawukonazolu w stosunku do innych terapii dostępnych w leczeniu inwazyjnej choroby grzybiczej to: bardzo dobra biodostępność, brak konieczności modyfikacji dawki w niewydolności nerek, umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby oraz w podeszłym wieku. Obecność dwóch postaci (dożylniej i doustnej) oraz długi

okres półtrwania (po podaniu dawki nasycającej, pozwala szybko osiągnąć poziom terapeutyczny), który warunkuje wygodne stosowanie leku raz na dobę.

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.4232.1.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cresemba (izawukonazol) we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane”. Data ukończenia: 9 marca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o. o.

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

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

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 25/2022 z dnia 21 marca 2022 roku

w sprawie oceny leku Spravato (esketamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Spravato (esketaminum), aerozol do nosa, roztwór, 28 mg, 1, fiol. 2 dawki, kod GTIN: 05413868117400, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że do programu lekowego powinni kwalifikować się wyłącznie pacjenci z ciężką depresją lekooporną, z przeciwwskazaniami lub nie wyrażającymi zgody na elektrowstrząsy.

Rada uważa za konieczne

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych. Ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego w ciągu całego życia wynosi od 14 do 18%. Depresja dotyka około 5–17% populacji. Tylko u 60–70% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne (pierwsza i druga linia leczenia), a zatem aż u 1/3 pacjentów można stwierdzić depresję oporną na leczenie (Treatment-Resistant Depression –TRD). Można ją zdefiniować jako zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne (stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego.

Dowody naukowe

W badaniu TRANSFORM-2, porównującym esketaminę w aerozolu do nosa, stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD), z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD), w okresie obserwacji 28 dni, dla punktu końcowego zmiana punktacji w skali MADRS, zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść



ocenianej interwencji dla następujących podgrup pacjentów z depresją lekooporną: wszyscy, kobiety, chorzy w wieku 45-64, pacjenci z wynikiem punktacji MADRS na początku badania \leq mediany, chorzy z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym ≥ 3 , pacjenci z wysokim stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej. W okresie obserwacji 28 dni zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ESK+AD dla punktów końcowych, którymi była częstość odpowiedzi i remisji, nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego, jakim była utrzymująca się odpowiedź kliniczna. Wczesną odpowiedź kliniczną ($\geq 50\%$ spadek wyniku MADRS do dnia 2.) zaobserwowano u 16,5% pacjentów w grupie ESK+AD i 10,8% pacjentów w grupie PLC+AD.

W badaniu TRANSFORM-3, porównującym esketaminę w aerozolu do nosa, stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo, stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w okresie obserwacji 28 dni, dla punktu końcowego, którym była zmiana punktacji w skali MADRS, zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji dla następujących podgrup pacjentów z depresją lekooporną: populacja ogółem – dane nie poddane wazeniu, chorzy w wieku 65-74 oraz z wiekiem zachorowania na depresję < 55 lat. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku następujących podgrup pacjentów: populacja ogółem – dane wazone, chorzy w wieku ≥ 75 oraz pacjenci z wiekiem zachorowania na depresję ≥ 55 lat.

W badaniu TRANSFORM-1, porównującym esketaminę w aerozolu do nosa 56 mg stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD), w okresie obserwacji 28 dni, dla punktu końcowego, jakim była zmiana punktacji w skali MADRS, zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji dla następujących podgrup pacjentów z depresją lekooporną: pacjenci z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii w obecnym epizodzie depresyjnym wynoszącą 1-2, chorym z wyraźnym stopniem niepełnosprawności funkcjonalnej.

W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1 (okres obserwacji 123 tygodnie), porównującym esketaminę w aerozolu do nosa, stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD) z placebo, stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) w grupie ESK+AD zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby podczas fazy podtrzymywania dawki.

W badaniu TRANSFORM-2, w grupie ESK+AD, w porównaniu do grupy PLC+AD, zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła: dysocjacja, zaburzenia smaku, zawroty głowy, parestezja, niedoczulica, ortostatyczne zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zawroty głowy,

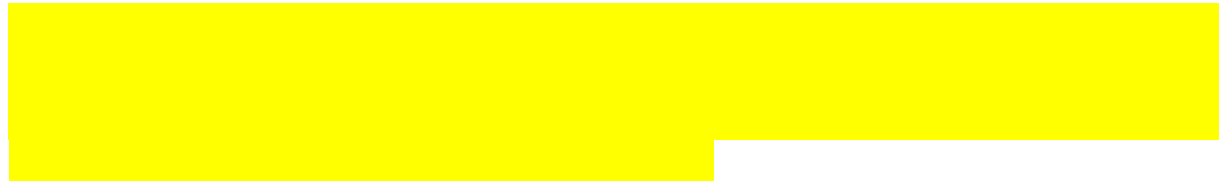
nudności, wymioty, niedoczulica jamy ustnej, parestezja jamy ustnej, uczucie upojenia alkoholowego, zwiększone ciśnienie krwi.

W długoterminowym badaniu SUSTAIN-1, porównującym esketaminę w aerozolu do nosa, stosowaną w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (ESK+AD), z placebo, stosowanym w skojarzeniu z doustnym lekiem antydepresyjnym (PLC+AD) nie zaobserwowano zgonów. W grupie ESK+AD ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u blisko 4% pacjentów w 28-dniowej fazie indukcji, natomiast nie zaobserwowano ciężkich AEs w fazie optymalizacji i w fazie podtrzymania dawki (brak danych dla grupy PLC+AD). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (2,6% w grupie ESK+AD, 2,1% w grupie PLC+AD).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020 i SMC 2020) i 6 rekomendacji negatywnych (CADTH 2020, NICE 2020, PBAC 2021, IQWIG 2021, PMAPC 2020, NCPE 2021). W rekomendacji pozytywnej HAS 2020 (dotyczącej zawężonego wskazania względem wnioskowanego w niniejszej AWA) stwierdzono, iż esketamina jest alternatywą w ciężkiej depresji opornej na leczenie u dorosłych w wieku poniżej 65 lat, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym ciężkim epizodzie depresyjnym oraz w przypadku przeciwwskazań lub oporności na elektrowstrząsy lub u pacjentów, którzy nie mają dostępu do tej terapii lub odmówili jej przyjęcia. Stwierdzono także, że esketaminą, w połączeniu z SSRI lub SNRI, nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w terapii tych chorych. W pozytywnej rekomendacji SMC 2020 zwrócono uwagę na skuteczność esketaminy, wykazaną w badaniach III fazy, ale jednocześnie zwrócono uwagę na brak bezpośrednich dowodów na skuteczność esketaminy w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi innymi niż SSRI/SNRI, czy niepewności związane z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Rekomendacje negatywne zwracają uwagę na ograniczenia dostępnych badań RCT: krótki okres obserwacji, niewłaściwy projekt badania (CADTH 2020, NICE 2020, PBAC 2021), brak opłacalności kosztowej (CADTH 2020, NICE 2020, NCPE 2021) lub niepewność wyników analizy ekonomicznej (NICE 2020, PBAC 2021). Według IQWIG 2021, dodatkowa korzyść ze stosowania esketaminy w populacji docelowej nie została udowodniona, ponieważ nie ma odpowiednich danych (badań) dotyczących esketaminy stosowanej w połączeniu z SSRI lub SNRI w porównaniu z augmentacją litem lub augmentacją kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu lub połączenie z drugim lekiem przeciwdepresyjnym lub zamiana leków przeciwdepresyjnych w monoterapii na substancję innej klasy. Należy także zauważyć, że negatywna rekomendacja CADTH 2020 dotyczy szerszego wskazania niż wnioskowane: leczenie dorosłych z ciężkim zaburzeniem depresyjnym.

Problem ekonomiczny



Uwzględniając wariant populacji w wielkości 5 tys. osób w dwuletnim horyzoncie czasowym analizy w perspektywie płatnika publicznego łączne wydatki w populacji docelowej



Główne argumenty decyzji

1. W badaniach RCT udowodniono skuteczność leku.
2. Lek jest prawdopodobnie
3. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna u osób, u których nie można zastosować elektrowstrząsów.

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.4231.62.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Spravato (esketamina) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)«”. Data ukończenia: 10 marca 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta 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.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 26/2022 z dnia 21 marca 2022 roku

w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” (postać dożylna)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych w postaci dożylnych:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991275228,
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909991275235,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że należy

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Szpiczak plazmocytozy, polegający na klonalnym rozroście komórek plazmatycznych, stanowi 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych, a zapadalność w Polsce szacuje się na 4 przypadki na 100 tysięcy rocznie. Choroba dotyczy głównie osób w wieku podeszłym, ze średnim wiekiem pacjentów wynoszącym 70 lat i niewielką przewagą mężczyzn. Szpiczak plazmocytozy jest chorobą nieuleczalną o nawrotowym charakterze mimo zadawalającej odpowiedzi na I linię leczenia obserwowaną u 30% pacjentów. Średni czas przeżycia chorych z postępującą postacią szpiczaka wydłużył się w ostatnich latach, zwłaszcza dzięki wprowadzeniu do leczenia lenalidomidu i bortezomibu, a zastosowanie nowych terapii pozwala wydłużyć je do 10 lat.



Daratumumab (Darzalex) jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 anty CD-38, glikoproteinie, której ekspresja na powierzchni komórek szpiczakowych jest wysoka, wykazującym bezpośrednio i pośrednio działania cytotoksyczne i immunomodulujące. Lek ma status leku sierocego.

Obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 finansowane są lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib, w ramach programu lekowego (B.54), a w ramach katalogu chemioterapii bortezomib.

Wskazanie oceniane jest zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym daratumumabu. Eksperti kliniczni popierają refundację daratumumabu w omawianym wskazaniu.

Dowody naukowe

Najważniejsze dowody na przydatność ocenianej technologii pochodzą z badania otwartego RCT o akronimie CASTOR (Palumbo 2016), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo schematów daratumumab+bortezomib+deksametazon oraz bortezomib+deksametazon u 498 chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Badany schemat dawkowania polegał na podawaniu daratumumabu dożylnie w dawce 16 mg/kg mc raz w tyg. (w 1., 8., i 15. dniu) od 1 do 3 cyklu, a potem co tydzień. (w 1. dniu) podczas 4.–8. cyklu leczenia; a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni), w skojarzeniu z bortezomibem podawanym podskórnie w dawce 1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. dniu cyklu 1–8 oraz deksametazonem, podawanym doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. dniu (łączna dawka 160 mg na cykl). Komparatorem było skojarzenie bortezomibu z deksametazonem w takich samych dawkach jak w schemacie trójlekowym. Badanie CASTOR pokazało, że potrójny schemat leczenia z daratumumabem wydłuża czasu do progresji choroby, w porównaniu z terapią podwójną (odsetek chorych w ciągu 12 miesięcy bez progresji – 60,7% w grupie daratumumabu i 26,9% w grupie kontrolnej), ale nie wydłuża przeżycia całkowitego w czasie obserwacji (dane niedojrzałe). Zaobserwowano 69% redukcję ryzyka wystąpienia progresji szpiczaka oraz większe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, a także mniejsze ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny. Nie zaobserwowano różnic między grupami co do jakości życia. Odległe wyniki badania CASTRO nie zostały dotąd opublikowane.

Drugie badanie RCT, dokumentujące skuteczność schematu daratumumab+lenalidomid+deksametazon oraz lenalidomid+deksametazon u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym po przynajmniej jednej linii leczenia (POLLUX, Dimopoulos 2016), wykazało, że dodanie daratumumabu zmniejsza

ryzyko progresji choroby lub zgonu (18,5% i 41% po medianie 13,5 miesiąca obserwacji) i istotnie zwiększa występowanie odpowiedzi na leczenie.

Korzyści z ocenianej technologii potwierdziły 2 przeglądy systematyczne: Neupone 2020 i Mohyuddin 2020.

Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej, dotyczące leczenia szpiczaka, z 2021 roku rekomendują, aby w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego oraz w przypadku wznowy lub progresji po 2 liniach leczenia rozważyć opcję terapeutyczną daratumumab+bortezomib+deksametazon. Takie trójlekowe skojarzenia daratumumabu są wymieniane w aktualnych wytycznych PTOK z 2020 jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku wznowy lub opornego szpiczaka. Takie strategie są także rekomendowane w wytycznych amerykańskich NCCN z 2022 (kategoria 1 – dane wysokiej jakości, konsensus ekspertów). Większość wytycznych wymienia lek w postaci dożyłnej z dawkowaniem takim jak wnioskowane.

Rekomendacje refundacyjne są w większości pozytywne dla ocenianej technologii.

Co do działań niepożądanych, tolerancja daratumumabu była zadowalająca, mimo że działania niepożądane występowały częściej u leczonych tym lekiem, ale bez wpływu na te działania, które prowadziły do zaprzestania leczenia lub zgonu. Najczęściej obserwowane działania niepożądane w czasie stosowania daratumumabu w badaniu CASTOR obejmowały ból, zmęczenie, nudności, wymioty, duszność, kaszel, zaparcia, biegunkę, zakażenia, a najcięższe powikłania leczenia - trombocytopenię, neutropenię (częstsze u leczonych daratumumabem), niedokrwistość, limfopenię. Utrata apetytu występowała częściej u leczonych daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z leczeniem dwoma ostatnimi lekami. Dożyłne wlewy daratumumabu wiązały się z częstymi reakcjami w miejscu podania, najczęściej w czasie pierwszej infuzji i zwykle o niewielkim nasileniu.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie wnioskowanej technologii, w porównaniu z komparatorami, w większości schematów jest

Oszacowanie kosztów objęcia refundacją wnioskowanej technologii jest utrudnione wobec nieprecyzyjnego określenia wnioskowanej populacji chorych i zmian udziału w rynku leków stosowanych w leczeniu szpiczaka.

Główne argumenty decyzji

Stosowanie daratumumabu w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem jest skuteczniejsze niż dwulekowych schematów bez daratumumabu, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Technologia ta była oceniana w badaniu RCT i jest wymieniana w zaleceniach towarzystw naukowych, w tym polskich, dotyczących chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym.

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.4231.63.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem«. Data ukończenia: 10 marca 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta 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.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 27/2022 z dnia 21 marca 2022 roku

w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” (postać podskórna)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego w postaci podskórnej:

- *Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1, fiole. 15 ml, kod EAN: 05413868119596,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że należy

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Szpiczak plazmocytozy, polegający na klonalnym rozroście komórek plazmatycznych, stanowi 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych, a zapadalność w Polsce szacuje się na 4 przypadki na 100 tysięcy rocznie. Choroba dotyczy głównie osób w wieku podeszłym, ze średnim wiekiem pacjentów wynoszącym 70 lat i niewielką przewagą mężczyzn. Szpiczak plazmocytozy jest chorobą nieuleczalną o nawrotowym charakterze, mimo zadawalającej odpowiedzi na I linię leczenia obserwowaną u 30% pacjentów. Średni czas przeżycia chorych z postępującą postacią szpiczaka wydłużył się w ostatnich latach dzięki wprowadzeniu skutecznych leków, zwłaszcza lenalidomidu i bortezomibu, a zastosowanie nowych terapii pozwala wydłużyć je do 10 lat.



Daratumumab (Darzalex) jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 anty CD-38, glikoproteinie, której ekspresja na powierzchni komórek szpiczakowych jest wysoka, wykazującym bezpośrednio i pośrednio działania cytotoksyczne i immunomodulujące.

Obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 finansowane są lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib w ramach programu lekowego (B.54), a w ramach katalogu chemioterapii - bortezomib.

Wskazanie oceniane jest zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym daratumumabu. Eksperti kliniczni popierają refundację daratumumabu w omawianym wskazaniu.

Dowody naukowe

Porównanie postaci dożylnej i podskórnej daratumumabu u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym było tematem badania otwartego RCT o akronimie COLUMBA (Mateos 2020), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 2 sposobów podania tego leku. W badaniu oceniano daratumumab podawany dożylnie w dawce 16 mg/kg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia w porównaniu z daratumumabem podawanym podskórnie w dawce 1800 mg wraz z rekombinowaną hialuronidazą ludzką w dawce 2000 j./ml raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia. Wykazano ich równoważność w odniesieniu do ryzyka progresji choroby (mediana obserwacji 7,5 miesiąca) przy lepszym profilu bezpieczeństwa w przypadku postaci podskórnej.

Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej, dotyczące leczenia szpiczaka, z 2021 roku, nie odnoszą się do postaci podskórnej daratumumabu. Tylko najnowsze wytyczne amerykańskie NCCN wymieniają ten lek w postaci podskórnej.

Działania niepożądane daratumumabu w postaci podskórnej, w tym hematologiczne, są podobne jak w postaci dożylnej, ale dawkowanie podskórne wiązało się z znacznie rzadszym występowaniem reakcji w miejscu podania (NNT=5, a dla ciężkich powikłań tego typu NNT=26). U leczonych daratumumabem podawanym podskórnie nie zaszła potrzeba natychmiastowego odstawienia leku ani u jednego chorego, podczas gdy ten odsetek wśród chorych leczonych dożylnie wynosił aż 31% (w badaniu COLUMBA).

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wskazuje,

Główne argumenty decyzji

Stosowanie daratumumabu w postaci podskórnej w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem jest podobnie skuteczne jak postać dożylna, ale daje mniej działań niepożądanych, związanych ze sposobem podawania, w porównaniu z postacią dożylną, u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Ponadto, stosowanie postaci podskórnej leku zamiast dożylną poprawia jakość życia chorych.

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.4231.65.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem«. Data ukończenia: 10 marca 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta 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.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 47/2022 z dnia 21 marca 2022 roku
o projekcie programu „Program wczesnego wykrywania wad słuchu
i wzroku wśród dzieci w wieku 6 lat w gminie Świebodzin na lata
2022-2024”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program wczesnego wykrywania wad słuchu i wzroku wśród dzieci w wieku 6 lat w gminie Świebodzin na lata 2022-2024”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest projekt PPZ gminy Świebodzin, dotyczący badań przesiewowych wzroku i słuchu, skierowany do dzieci w wieku 6 lat, uczęszczających do przedszkoli i szkół z terenu gminy Świebodzin oraz interwencji edukacyjnych rodziców/opiekunów prawnych dzieci. Okresem realizacji planowanych interwencji będą lata 2022-2024. Koszt całkowity programu oszacowano na 297 980 zł. Program ma być finansowany w całości ze środków budżetowych gminy Świebodzin.

Głównym założeniem projektu programu jest „zapobieganie rozwojowi chorób słuchu i wzroku poprzez systematyczne specjalistyczne badania kontrolne u dzieci oraz przekazanie wiedzy na temat istoty badań przesiewowych rodzicom w celu stałej kontroli zdrowia podopiecznych”. Opiniowany projekt programu dotyczy dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim są wady słuchu oraz wady wzroku wśród dzieci.

Wnioskodawca zaplanował następujące interwencje: badanie przesiewowe w kierunku wad wzroku (badanie ostrości wzroku do dali i bliży za pomocą podświetlanych tablic, badanie pola widzenia określające czułość nerwu wzrokowego, badanie refleksji przy pomocy metody skiaskopii i metody F.C. Dondersa, badanie ciśnienia śródgałkowego za pomocą tonometru, badanie przedniego i tylnego odcinka oka za pomocą metody wziernikowania i lampy szczelinowej); badanie przesiewowe w kierunku wad słuchu (audiometria tonalna będąca badaniem subiektywnym wykonywanym w kabinie przez lekarza otolaryngologa, otoemisja akustyczna - pozwalająca ocenić działanie komórek



śluchowych zewnętrznych, ogólne badanie lekarza otolaryngologa wraz z wywiadem); działania informacyjno-edukacyjne.

Należy podkreślić, że w przypadku populacji dzieci nawet niewielki ubytek słuchu i wzroku może skutkować problemami w szkole, w społeczeństwie i problemami z zachowaniem oraz rozwojem.

Identyfikacja nawet niewielkiego ubytku słuchu jest istotna i umożliwia podjęcie efektywnego leczenia, zanim powstaną znaczące uszkodzenia (ECS 2012). Wytyczne kliniczne wskazują audiometrię jako pierwszy wybór w badaniach przesiewowych w kierunku wad słuchu. Jej stosowanie jest rekomendowane w populacji dzieci w wieku 3 lat i starszych (AAP 2009, AAA 2011), w wieku przedszkolnym, dzieci/młodzieży, znajdujących się w następujących przedziałach wiekowych: 6-7, 8-9, 10-11, 12-13, 15-16 r.ż. Populacja wybrana przez wnioskodawcę ma swoje odzwierciedlenie w rekomendacjach. Dowody wskazują, że, proponowana przez wnioskodawcę, audiometria tonalna jest odpowiednim narzędziem do stosowania w badaniach przesiewowych (Bamford 2007). Wnioskodawca zaplanował prowadzenie działań o charakterze informacyjno-edukacyjnym. Zostaną one skierowane do rodziców/opiekunów prawnych. Należy zauważyć, że edukacja dzieci i młodzieży, w zakresie ochrony słuchu, może skutkować poprawą postaw wobec stosowania urządzeń chroniących słuch oraz modyfikacjami behawioralnymi prowadzącymi do zmniejszenia ekspozycji na potencjalnie szkodliwy hałas (Neufeld 2011). Również eksperci (KK w dziedzinie laryngologii i KW w dziedzinie audiologii i foniatry; woj. mazowieckie) uznali, że działania edukacyjne powinny skierować się nie tylko do rodziców, lecz również uczniów oraz nauczycieli, czyli dla osób, które najdłużej przebywają z dzieckiem w domu i w szkole.

Realizator będzie zobowiązany do zapewnienia udzielania świadczeń zdrowotnych w programie wyłącznie przez lekarza audiologa, patologa mowy i języka, lekarza okulisty, optometrystę oraz personel pomocniczy i pielęgniarki. Badanie przesiewowe w kierunku wad słuchu, w ramach którego zostaną przeprowadzone: audiometria tonalna, otoemisja akustyczna, pozwalająca ocenić działanie komórek słuchowych zewnętrznych oraz badanie przez lekarza otolaryngologa. Wymóg jest zgodny z zaleceniami American Speech-Language-Hearing Association (ASHA 2016) oraz ACSLPA 2015.

Do skryningu w kierunku wad wzroku będą stosowane badania: ostrości wzroku do dali i bliży za pomocą podświetlanych tablic, pola widzenia (określające czułość nerwu wzrokowego), refleksji przy pomocy metody skiaskopii i metody F.C. Dondersa, ciśnienia śródgałkowego za pomocą tonometru oraz przedniego i tylnego odcinka oka za pomocą metody wziernikowania i lampy szczelinowej. Należy zwrócić uwagę, że nie przedstawiono szczegółowego opisu powyższych interwencji. Należy również zaznaczyć, że pomimo braku wystarczającej liczby dowodów odpowiedniej jakości, wskazujących na zasadność prowadzenia badań

przesiewowych wzroku wśród dzieci, wiele towarzystw naukowych (CAO/COS/CFPC/CPS/2019, USPSTF 2017, PHE 2017, CPS 2016, NCCVEH 2015, AAPOS 2014, UK NSC 2013) oraz eksperci kliniczni zalecają przeprowadzanie programów z zakresu profilaktyki wad wzroku w populacji pediatrycznej.

Interwencje edukacyjne również skierowano tylko do rodziców/opiekunów. Należy zwrócić uwagę, że rozszerzona edukacja rodziców dzieci lub/i ich opiekunów przedszkolnych podczas badania przesiewowego może zwiększyć odsetek dzieci uczestniczących w wizytach kontrolnych (Merhavarán 2018). Wprowadzenie rozszerzonego protokołu edukacji skutkowało znamienym, dwukrotnym wzrostem szansy uzyskania udokumentowanego badania wzroku w stosunku do wyniku uzyskanego w grupie kontrolnej (Musch 2020).

Uwagi Rady

Rada uważa za wskazane:

- przeformułowanie i jasne zdefiniowanie celów, tak aby nie stanowiły działań,*
- rozszerzenie zakresu prowadzonych działań edukacyjnych na populacje wskazane w rekomendacjach, w tym dzieci i nauczycieli, z wykorzystaniem modeli edukacji rozszerzonej,*
- opracowanie wzoru przewodnika do edukacji, dostosowanego do populacji poddawanej interwencji edukacyjnej.*

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.431.10.2022 „Program wczesnego wykrywania wad słuchu i wzroku wśród dzieci w wieku 6 lat w gminie Świebodzin na lata 2022-2024” realizowany przez: Gminę Świebodzin, Warszawa, marzec 2022 oraz Aneksów: „Badania przesiewowe słuchu u dzieci w wieku szkolnym – wspólne podstawy oceny” z października 2021 r. i „Programy z zakresu profilaktyki i korekcji wad wzroku oraz chorób oczu u dzieci – wspólne podstawy oceny” z sierpnia 2017 r.

