



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.35.2022.BW

Protokół nr 33/2022
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 22 sierpnia 2022 roku
w formie wideokonferencji

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

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

1. Maciej Karaszewski
2. Dorota Kilańska
3. Marcin Kołakowski
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Tomasz Pasierski
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. 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 Tremfya (guselkumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.
3. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leków Opdivo (nivolumabum) i Yervoy (ipilimumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, cytrulinemia, deficyt CPS1, hiperamonemia typu II (deficyt OTC), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.



7. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada jednogłośnie (9 głosami „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował najważniejsze informacje o leku Tremfya (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta z dziedziny medycyny dot. dermatologii i wenerologii, który odpowiadał na pytania Rady. Rada wysłuchała także stanowiska przedstawiciela pacjentów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji uczestniczyli: Michał Myśliwiec i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował najważniejsze informacje w sprawie leków Opdivo i Yervoy (wniosek refundacyjny), we wskazaniu dot. zaawansowanego raka jelita grubego.

W trakcie prezentacji, do posiedzenia dołączył Tomasz Romańczyk, który zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt 2, 3 i 4 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta z dziedziny medycyny dot. onkologii klinicznej, który odpowiadał na pytania Rady. Rada wysłuchała także stanowiska przedstawiciela pacjentów.

Propozycję stanowisk przedstawili Marcin Kołakowski i Piotr Szymański.

W dyskusji uczestniczyli: Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Michał Myśliwiec i Maciej Karaszewski.

Wobec braku innych głosów, 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 dot. oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” (załącznik nr 2 do protokołu),
- Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko dot. oceny leku Yervoy (ipilimumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad.4. Analityk Agencji podsumował najważniejsze informacje o leku Jardance (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. cukrzycy typu 2, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska Rady udział wzięli: Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie. W związku z decyzją o modyfikacji zapisów w stanowisku, Przewodniczący zarządził reasumpcję głosowania, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad. 5. Analityk Agencji podsumował raport dot. produktu leczniczego Ospolot (import docelowy) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Janusz Szyndler.

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

Ad.6. Analityk Agencji przedstawił informacje nt. śsspż Milupa Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, cytrulinemia, deficyt CPS1, hiperamonemia typu II (deficyt OTC), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia.

Stanowisko Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

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

Ad 7. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:43.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 77/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku

w sprawie oceny leku Tremfya (guselkumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, wstr. 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN: 05413868113006, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1212.0 i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia (pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka) z powodu rozszerzenia wskazań, a zatem i populacji, które mają być objęte refundacją. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Łuszczycyca jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórными wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Wyróżnia się 2 typy łuszczycy zwykłej:

- *typ I wykazuje silny związek z predyspozycją genetyczną, rozpoczyna się zwykle przed 40. rokiem życia, często w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym, cechuje go cięższy przebieg w porównaniu z typem II, trudniej reaguje na leczenie*
- *typ II to tzw. łuszczycyca dorosłych, zaczyna się zazwyczaj między 50. a 70. rokiem życia.*

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 odpornościowego oraz leki biologiczne, które są refundowane w ramach programu lekowego: B47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”. Są to: adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, tyltrakizumab



(w leczeniu postaci umiarkowanej do ciężkiej), sekukinumab, iksekizumab, ustekinumab, risankizumab oraz guselkumab (w leczeniu postaci ciężkiej) .

Guselkumab finansowany jest u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, przy czym czas trwania terapii wynosi 96 tyg. Wniosek dotyczy tym samym rozszerzenia wskazania o umiarkowaną postać łuszczycy plackowatej i zniesienia ograniczenia stosowania przez maksymalnie 96 tygodni.

Dowody naukowe

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 porównujące guselkumab z adalimumabem wskazują, iż w 24 tyg. okresie obserwacji, u pacjentów stosujących terapię guselkumabem jest istotnie statystycznie większa szansa uzyskania PASI 100, PASI 90 i PASI 75 (oszacowane NNT wyniosły odpowiednio: dla PASI 100: 6, PASI 90: 5 i PASI 75: 6). Również wyniki badania VOYAGE 1 dla 48 tyg. obserwacji wskazują na przewagę guselkumabu nad adalimumabem w zakresie ww. punktów końcowych. Przeprowadzona metaanaliza wyników badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla 24 tyg. okresu obserwacji wykazała, iż w grupie guselkumabu istotnie statystycznie więcej pacjentów w porównaniu do grupy adalimumabu uzyskało w skali IGA wynik „0” lub „0/1”. Również raportowane w badaniu VOYAGE 1 wyniki z 48 tyg. okresu obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę guselkumabu względem adalimumabu w zakresie aktywności choroby ocenianej w skali IGA.

Wyniki metaanaliz sieciowych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie guselkumabu niż w grupach etanerceptu, infliksymabu, certolizumab pegol, szansę uzyskania PASI 100, PASI 90 i PASI 75.

Wyniki metaanalizy w publikacji Sbidian 2022 wskazują na przewagę guselkumabu nad etanerceptem w zakresie odpowiedzi na leczenie (PGA 0/1), natomiast różnice między guselkumabem i etanerceptem w zakresie jakości życia nie osiągnęły istotności statystycznej. Dokonano także porównania guselkumab vs infliksymab i guselkumab vs certolizumab pegol w zakresie uzyskania PGA 0/1 i jakości życia, jednakże uzyskane różnice między porównywanymi terapiami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wykazano, iż szansa uzyskania PASI 100 (Armstrong 2021) i PASI 90 (Armstrong 2021, Sbidian 2022) jest istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych guselkumabem niż w grupie stosującej tyltrakizumab (niezależnie od stosowanej dawki tyltrakizumabu). W przeglądzie Armstrong 2021 również w przypadku PASI 75 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść guselkumabu względem tyltrakizumabu, natomiast w publikacji Sbidian 2022 różnice pomiędzy porównywanymi terapiami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Długookresowa skuteczność GUS stosowanego > 96 tyg.

Wykazano, iż częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, wśród chorych odpowiadających na leczenie guselkumabem utrzymywała się na względnie stałym poziomie w okresie obserwacji do 252 tygodni.

Problem ekonomiczny

Oszacowane ICUR w stosunku do komparatorów wyniosły od [redacted] (w odniesieniu do certolizumabu pegol) do [redacted] (w odniesieniu do infliksymabu) z RSS i od [redacted] do [redacted] bez RSS. Poszerzenie wskazań refundacyjnych dla guselkumabu o postać łuszczycy od umiarkowanej do ciężkiej łączyć się będzie z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego [redacted] w wysokości [redacted] w pierwszym roku refundacji i [redacted] w kolejnym. Szacowanie obciążenia budżetu płatnika zawiera dużą niepewność ze względu na trudność oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Główne argumenty decyzji

1. Dostępne badania wskazują na przewagę guselkumabu w zakresie PASI 75/90/100 nad komparatorami.
2. Obserwacja leczenia guselkumabem trwająca do 252 tygodni wykazała względnie stabilne utrzymywanie się efektu klinicznego.
3. Przy zaproponowanym RSS, guselkumab nie jest efektywny kosztowo w stosunku do komparatorów.

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.4231.24.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD 10:L40.0)«”. Data ukończenia: 11 sierpnia 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i 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 78/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego
(ICD-10: C18 – C20)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501;*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518;*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Rada Przejrzystości proponują poprawę instrumentu dzielenia ryzyka w postaci zapłaty za efekt terapii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. W swoich poprzednich stanowiskach Rada Przejrzystości uznawała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab), w raku jelita grubego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Dowody naukowe

Brak jest badań randomizowanych oraz eksperymentalnych dla standardu postępowania w populacji z mCRC z dMMR/MSI-H. Najwyżej umiarkowanej jakości dowody naukowe pochodzą z prospektywnych, jednoramiennych, wielośrodkowych badań klinicznych fazy II, retrospektywnych badań obserwacyjnych oraz porównań pośrednich. W badaniach jednoramiennych pierwszorzędowymi punktami końcowymi były obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. objective response rate) lub kontrola choroby (DCR, ang. disease control rate). W badaniu CheckMate 142 odsetek pacjentów



z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) wyniósł 61%, w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR). W badaniu GERCOR NIPICOL odsetek pacjentów z ORR wyniósł 60%, zarówno w ocenie wg kryteriów RECIST. W obu badaniach mediany przeżycia całkowitego pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumabu i ipilimumabu nie zostały osiągnięte. Odsetki przeżycia całkowitego wyniosły od 84,9% (CheckMate 142) i 84% (GERCOR NIPICOL) w 12-miesięcznym okresie do 70,5% w 48-miesięcznym okresie (CheckMate 142).

Skojarzenie obu leków jest wskazywane jako jedna z możliwych opcji terapii w najnowszych rekomendacjach towarzystw naukowych.

Problem ekonomiczny

Przy zaproponowanym mechanizmie podziału ryzyka terapia skojarzona jest

. Wyniki analizy ekonomicznej obarczone są istotną niepewnością, związaną z brakiem prób klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z odpowiednimi komparatorami, jednak

. Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych spowoduje wydatków płatnika publicznego. W rekomendacjach refundacyjnych w innych krajach wskazywano m.in., że przedstawione dane nie są wystarczające do wykazania dodatkowej korzyści skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem, w porównaniu do innych dostępnych terapii.

Główne argumenty decyzji

Za pozytywnym stanowiskiem przemawiają wyniki badań klinicznych oraz rekomendacje towarzystw naukowych. Przyjęty RSS powoduje, że , jednak nie ma bezpośredniego porównania z innymi terapiami, zaś . Tym samym zasadna jest poprawa mechanizmu dzielenia ryzyka w postaci zapłaty za efekt terapii, związany z medianą obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

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.4231.29.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)«”. Data ukończenia: 11 sierpnia 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb 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: (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 79/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku

w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909990872442;
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod GTIN: 05909990872459;

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Rada Przejrzystości proponuje poprawę instrumentu dzielenia ryzyka w postaci zapłaty za efekt terapii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. W swoich poprzednich stanowiskach Rada Przejrzystości uznawała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab), w raku jelita grubego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Dowody naukowe

Brak jest badań randomizowanych oraz eksperymentalnych dla standardu postępowania w populacji z mCRC z dMMR/MSI-H. Najwyżej umiarkowanej jakości dowody naukowe pochodzą z prospektywnych, jednoramiennych, wieloośrodkowych badań klinicznych fazy II, retrospektywnych badań obserwacyjnych oraz porównań pośrednich. W badaniach jednoramiennych pierwszorzędowymi punktami końcowymi były obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. objective response rate) lub kontrola choroby (DCR, ang. disease control rate). W badaniu CheckMate 142 odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) wyniósł 61%, w ocenie zaślepionej,



niezależnej komisji (BICR). W badaniu GERCOR NIPICOL odsetek pacjentów z ORR wyniósł 60%, zarówno w ocenie wg kryteriów RECIST. W obu badaniach mediany przeżycia całkowitego pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumabu i ipilimumabu nie zostały osiągnięte. Odsetki przeżycia całkowitego wyniosły od 84,9% (CheckMate 142) i 84% (GERCOR NIPICOL) w 12-miesięcznym okresie do 70,5% w 48-miesięcznym okresie (CheckMate 142).

Skojarzenie obu leków jest wskazywane jako jedna z możliwych opcji terapii w najnowszych rekomendacjach towarzystw naukowych.

Problem ekonomiczny

Przy zaproponowanym mechanizmie podziału ryzyka terapia skojarzona

. Wyniki analizy ekonomicznej obarczone są istotną niepewnością, związaną z brakiem prób klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z odpowiednimi komparatorami, jednak

. Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych spowoduje wydatków płatnika publicznego. W rekomendacjach refundacyjnych w innych krajach wskazywano m.in., że przedstawione dane nie są wystarczające do wykazania dodatkowej korzyści skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem, w porównaniu do innych dostępnych terapii.

Główne argumenty decyzji

Za pozytywnym stanowiskiem przemawiają wyniki badań klinicznych oraz rekomendacje towarzystw naukowych. Przyjęty RSS powoduje, że

, jednak nie ma bezpośredniego porównania z innymi terapiami, zaś . Tym samym zasadna jest poprawa mechanizmu dzielenia ryzyka w postaci zapłaty za efekt terapii, związany z medianą obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

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.4231.29.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)«”. Data ukończenia: 11 sierpnia 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb 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: (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 80/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku
w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu:
cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden
lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą
oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczający.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroby układu-sercowo naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów u chorych na cukrzycę. Jardiance (empagliflozinum) należy do klasy inhibitorów SGLT2, które ponadto mają korzystny wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe, szczególnie niewydolność serca.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego Aronow 2017 włączono 11 metaanaliz, niepublikowane dane z 29 badań RCT i jednego badania nierandomizowanego. Jedynym badaniem na dużej populacji było badanie EMPA-REG OUTCOME, które obemowało populację docelową pacjentów analogiczną do wniosku. Wykazano w nim, że empagliflozyna zmniejsza śmiertelność z jakiegokolwiek



przyczyny i z przyczyn sercowo- naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2.

Wspólne wytyczne ESC, EAD zalecają empagliflozynę u chorych z cukrzycą i ze współwystępującą chorobą sercowo-naczyniową, w celu redukcji ryzyka zgonu (I B).

Problem ekonomiczny

Uwzględniając RSS oszacowany ICUR wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

[redacted] z perspektywy NFZ wynikające z finansowania empagliflozyny wyniosą, z uwzględnieniem RSS, [redacted]. Wyniki z perspektywy wspólnej (pacjenta + NFZ) wykazały [redacted] wynoszące odpowiednio [redacted].

Główne argumenty decyzji

Korzystny wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2.

Uwaga Rady

Rada uważa, że w omawianym wskazaniu powinny być refundowane wszystkie aktualnie finansowane w Polsce flozyny.

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: WS.4230.2.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”. Data ukończenia: 11.08.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 81/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna,
padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leków:

- *Ospolot (sultiam), tabletki 50 mg, opakowanie 200 tabl.;*
- *Ospolot (sultiam), tabletki 200 mg, opakowanie 200 tabl.;*

we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem stanowiska jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ospolot (sultiam) we wskazaniu padaczka; padaczka lekooporna; padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta w ramach importu docelowego. W roku 2019 lek był oceniany we wskazaniach identycznych jak w bieżącym wniosku i uzyskał pozytywną rekomendację (stanowisko 40/2019). Ponadto, lek był oceniany przez AOTMiT w roku 2013 we wskazaniach padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa (BIP 122/20132) oraz padaczka lekooporna pod postacią zespołu Doose'a (BIP 123/20133) i uzyskał opinię negatywną.

Sultiam należy do leków przeciwpadaczkowych starszej generacji o niejasnym mechanizmie działania, rzadko stosowanym w aktualnej praktyce klinicznej, przeznaczonym do leczenia padaczki, w tym padaczki skroniowej, napadów mioklonicznych i napadów toniczno-klonicznych.

Dowody naukowe

Od czasu ukazania się poprzedniej opinii w roku 2019, nie pojawiły się nowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sultiamu we wskazaniach. Nowe przeglądy Cochrane z 2019 i 2021 roku (Milburn-McNulty 2021, Bresnahan 2019), stanowiące aktualizację przeglądów z lat 2014 i 2015, nie zidentyfikowały nowszych danych, niż uwzględnione w opinii z roku 2019. Aktualne wytyczne kliniczne nie wymieniają sultiamu wśród dostępnych opcji



terapeutycznych. Niemniej, zdaniem eksperta klinicznego z 2019 roku, pomimo że sultiam należy do leków starszej generacji, rzadko obecnie stosowanym, to może być przydatnym u wyselekcjonowanej grupy pacjentów.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2021 r. łącznie wydano 109 zgód na refundację produktów Ospolot dla 60 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 180 tys. zł (sprowadzono 97 opak. tabl. 50 mg i 419 opak. tabl. 200 mg).

Główne argumenty decyzji

Podsumowując, od chwili wydania poprzedniej opinii w roku 2019, nie pojawiły się nowe dane kliniczne, które uzasadniłyby zmianę pozytywnej opinii dotyczącej sultiamu we wnioskowanych wskazaniach w ramach importu docelowego.

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 dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.8.2022 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.5.2019) „Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta”. Data ukończenia: 18 sierpnia 2022 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 82/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Milupa Basic-P w wielu wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P, puszka á 400 g, we wskazaniach:

- *acyduria metylomalonowa,*
- *acyduria izowalerianowa,*
- *acyduria propionowa,*
- *kwasica glutarowa,*
- *cytrulinemia,*
- *deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1),*
- *choroba syropu klonowego,*
- *hiperamoniemia typu II,*

a niezasadne we wskazaniach:

- *zespół hipoglikemia-hiperamoniemia,*
- *zespół Wolfa-Hirschhorna.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko nr 28/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku, a Prezes Agencji pozytywną rekomendację nr 25/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic- P proszek, puszka á 400 g we wskazaniach:

- *acyduria metylomalonowa,*
- *acyduria izowalerianowa,*
- *acyduria propionowa,*
- *kwasica glutarowa,*
- *cytrulinemia,*



- *deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1),*
- *choroba syropu klonowego,*
- *hiperamoniemia typu II,*
- *zespół hipoglikemia-hiperamoniemia.*

Jednocześnie Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Basic-P, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: zespół Wolfa-Hirschhorna.

Choroby te charakteryzują się genetycznie uwarunkowanymi wadami metabolizmu. W leczeniu powyższych chorób zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej w połączeniu z preparatem aminokwasowym dostosowanym do rodzaju choroby. W zespole Wolfa-Hirschhorna, który jest chorobą genetyczną spowodowaną mikrodelecją na krótkim ramieniu chromosomu 4, leczenie jest wyłącznie objawowe.

Wszystkie choroby wymienione we wniosku refundacyjnym MZ są chorobami rzadkimi. Obecnie nie ma dostępnej technologii alternatywnej w leczeniu ww. chorób.

Dowody naukowe

Odnalezione zalecenia w większości wskazań są spójne z informacjami przedstawionymi w raporcie OT.4311.2.2019. Od tego czasu opublikowano 7 dokumentów wytycznych: Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska) dot. kwasicy propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej, zaburzeń cyklu mocznikowego oraz choroby syropu klonowego), konsensus międzynarodowego zespołu ekspertów z 2021 r. (Forny 2021) dot. acydurii metylomalonowej i propionowej, wytyczne New England Consortium of Metabolic Programs 2020 (USA) oraz brytyjskie zalecenia Southeast Regional Genetics Network - Genetic Metabolic Dietitians International (SERN - GMDI) 2021 dot. choroby syropu klonowego, zalecenia hiszpańsko-portugalskiego konsensusu ekspertów Bélanger-Quintana 2022 dotyczące hiperamonemii, międzynarodowe rekomendacje Raina 2020 dotyczące postępowania w przypadku hiperamonemii u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego: otrzymujących terapię nerkozastępczą i nienerkozastępczą oraz wytyczne europejskie Häberle 2019 dot. zaburzeń cyklu mocznikowego (hiperamoniemii pierwotnej), cytrulinemii typu I, deficytu OTC i CPS1. Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do acydurii glutarowej, zespołu Wolfa-Hirschhorna i zespołu hipoglikemia-hiperamoniemia.

Problem ekonomiczny

Cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic-P, proszek, wynosi 168,00 PLN za puszkę 400 g i jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane z 2021 r.). Kwota na jaką wydano zgody na refundację Milupa Basic-P w 2021 r.

w analizowanych wskazaniach wyniosła 103 320 zł, w tym najwyższy udział odnotowano w przypadku acydurii metylomalonowej (32 760 zł), a najniższy dla choroby syropu klonowego (672 zł).

Należy jednocześnie zauważyć, iż w 2021 r. nie sprowadzono produktu Milupa Basic-P dla pacjentów we wskazaniach: zespół hipoglikemia-hiperamonemia oraz zespół Wolfa-Hirschhorna.

Główne argumenty decyzji

Wszystkie wskazania wymienione w zleceniu MZ są chorobami rzadkimi, charakteryzującymi się genetycznie uwarunkowanymi wadami metabolizmu, w leczeniu których zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej w połączeniu z preparatem aminokwasowym, dostosowanym do rodzaju choroby. W zespole Wolfa-Hirschhorna leczenie jest objawowe i wielodyscyplinarne, w tym konieczne jest zastosowanie różnorodnych programów rehabilitacyjnych, leczenia napadów padaczkowych oraz terapii żywieniowych.

Brak jest alternatywnych technologii medycznych. Z racji rzadkości występowania omawianych zespołów chorobowych refundacja preparatu nie stanowi nadmiernego obciążenia dla płatnika publicznego.

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 dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.9.2022 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.2.2019) „Milupa Basic-P we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, acyduria glutarowa, cytrulinemia, deficyt CPS1, hiperamonemia typu II (deficyt OTC), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia”. Data ukończenia: 18.08.2022 r.