



BP.401.44.2022.MKZ

**Protokół nr 42/2022
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 24 października 2022 roku
w formie wideokonferencji**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:01

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

1. Anna Gręziak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Marcin Kołakowski
5. Michał Myśliwiec
6. Tomasz Pasierski
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. Anetta Undas
10. Monika Urbaniak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie wprowadzenia kompleksowej zmiany w dotychczasowym opisie programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oktreotyd we wskazaniach: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma; kortykotropinoma (ICD-10: D44.3).
4. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniu: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL.
5. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach:
 - terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
 - unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem

ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;

- profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

6. Wstępne omówienie problemu scalania programów lekowych:

- problem poszerzania populacji,
- dołączanie nowych leków bez oceny efektywności i wpływu na budżet.

7. Zakończenie posiedzenia.

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

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

Ad 2. Analityk Agencji omówił proponowane kompleksowe zmiany w opisie programu lekowego B.54. dot. leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego.

We wstępnej dyskusji uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski i Anetta Undas.

Propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dalszej części dyskusji głos zabrali: Michał Myśliwiec, Anetta Undas, Kamila Malinowska, Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski oraz Jadwiga Czczot.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Anna Gręziak przedstawiła propozycję opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną oktreotyd we wskazaniach: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma; kortykotropinoma (ICD-10: D44.3).

W dyskusji głos zabrali Michał Myśliwiec i Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Marcin Kołakowski przedstawił propozycję opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji leków zawierających substancje czynne letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniu: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Anetta Undas przedstawiła propozycje opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji leków zawierających substancje czynne enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach:

- terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne – w przypadkach innych niż określone w ChPL;

- unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada:

- jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną enoxaparinum natricum (załącznik nr 4 do protokołu),
- jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 6. Rada wstępnie omówiła problematykę scalania programów lekowych, w szczególności dot. poszerzania populacji oraz dołączania nowych leków bez oceny efektywności i wpływu na budżet.

W dyskusji uczestniczyli: Maciej Karaszewski, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski, Anna Gręziak i Anetta Undas.

Ad 7. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 11:41.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 155/2022 z dnia 24 października 2022 roku

w sprawie wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10:C90.0)”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10:C90.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Szpiczak mnogi jest nieuleczalną chorobą nowotworową, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała 3-4 lat, ale ostatnio, dzięki wprowadzeniu nowych terapii, wydłużyła się do 5-6 lat. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Dotychczas realizowany program lekowy B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90)” obejmuje różne technologie.

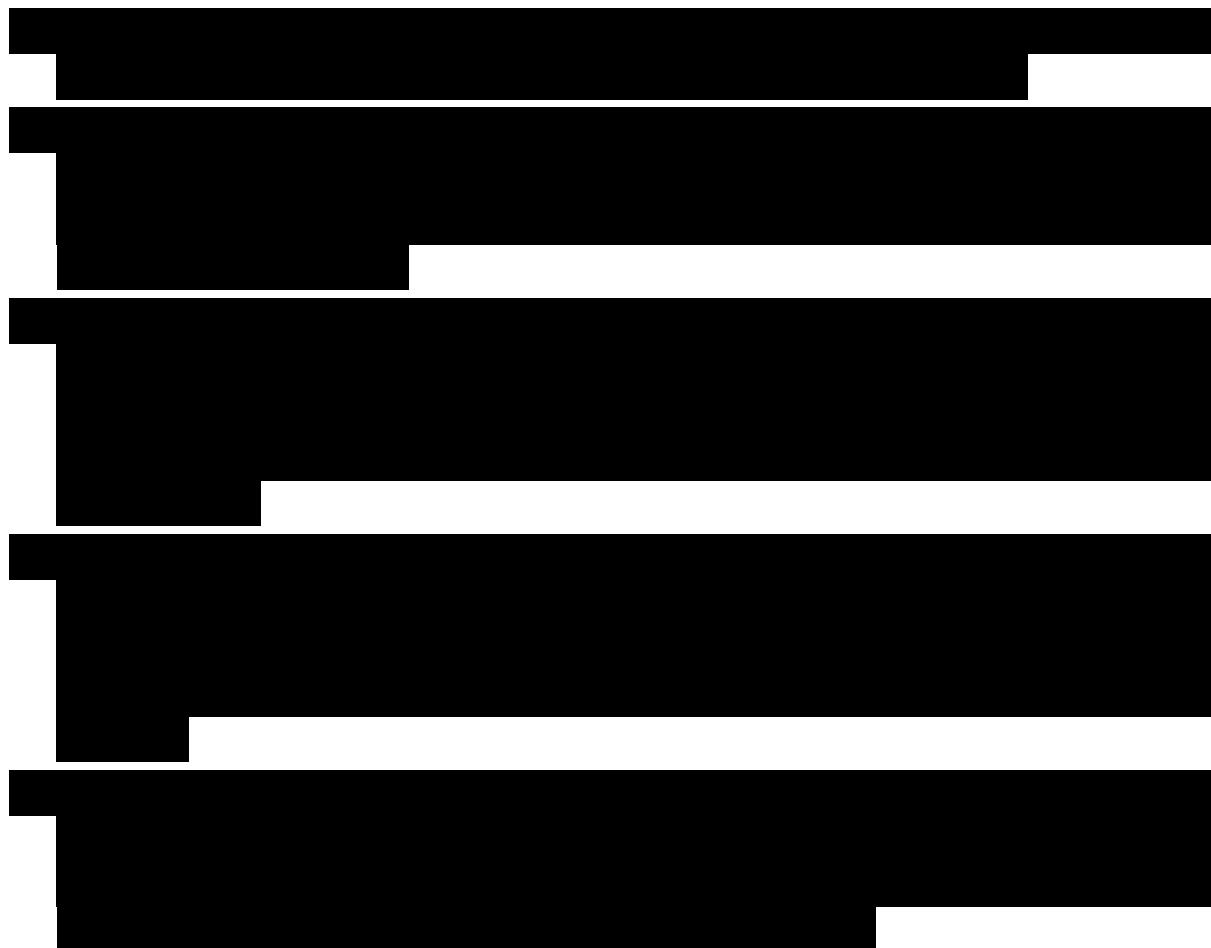
Proponowane zmiany obejmują 4 główne kategorie:

- I. Odnoszące się do kryteriów kwalifikacji;*
- II. W zakresie czasu leczenia w programie;*
- III. W zakresie kryteriów wyłączenia z programu;*
- IV. W zakresie oceny skuteczności leczenia.*

Zmiany te mają odrębny i swoisty charakter i nie mogą być traktowane zbiorczo, brakuje również jakichkolwiek analiz skuteczności kosztowej.

Wcześniej zostały wydane negatywne rekomendacje Prezesa AOTMiT odnośnie do niektórych technologii [REDACTED].

Proponowane zmiany w kategorii I to:



Dowody naukowe

Metaanaliza sieciowa van Beurden-Tan 2022, której celem była ocena wpływu wyboru punktu końcowego na ranking terapii w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego.

Uwzględniając odpowiedź całkowitą (CRR), dwa pierwsze miejsca w rankingu zajęły schematy pomalidomid/bortezomib/deksametazon (PVd) oraz karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (KRd). Z kolei na dole rankingu znalazły się głównie starsze schematy, takie jak lenalidomid/deksametazon (Rd), bortezomib/talidomid/deksametazon (VTd), pomalidomid/deksametazon (Pd), ale także nowy schemat elotuzumab/lenalidomid/deksametazon (EloRd).

Struktura rankingu opartego na obiektywnej odpowiedzi (ORR) zmieniła się nieznacznie dla większości terapii, w porównaniu do rankingu opartego na CRR. Schemat daratumumab/lenalidomid/deksametazon (DRd) przesunął się z trzeciego miejsca na pierwsze. Razem z DRd, na szczycie rankingu znalazł się także schemat KRd. Terapia PVd zajęła zaś trzecie miejsce (spadek z pierwszego miejsca rankingu CRR). Schemat EloRd został sklasyfikowany na miejscu 4., w przeciwieństwie do 12. miejsca w rankingu CRR. Otrzymane rankingi CRR i ORR porównano z klasyfikacją opartą na wynikach PFS. Zauważono, że ranking PFS i ORR nie różnią się znacznie, w przeciwieństwie do rankingu CRR. Schematem o największym prawdopodobieństwie najlepszego PFS i ORR był schemat DRd.

Problem ekonomiczny

[REDAKCYJNE]

Główne argumenty decyzji

- *Wprowadzie w dużych badaniach trzeciej fazy, trójlekowe skojarzenia wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd i zaleca je PTOK [REDAKCYJNE].*
- *Niektóre propozycje nie są zgodne z wcześniejszymi rekomendacjami Prezesa AOTMiT, np. wcześniej zostały wydane negatywne rekomendacje odnośnie do [REDAKCYJNE].*
- *Brak jest jakiegokolwiek analizy ekonomicznej, nawet orientacyjnej.*

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zauważa, że zaczernienia dużej części Raportu Analitycznego nie są zgodne z przyjętą polityką jawności i mogą być traktowane przez Radę jako mniej wiarygodne.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4220.25.2022 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.54: »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10:C90.0)«”. Data ukończenia: 20 października 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ministerstwa Zdrowia 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 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: farmaceutyczne, których leki są przedmiotem programu lekowego.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 156/2022 z dnia 24 października 2022 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
octreotidum 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 octreotidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz we wskazaniu kortykotropinoma (ICD-10: D44.3).

Uzasadnienie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oktreotydu w omawianym wskazaniu. Odnaleziono jedynie dowody niższej jakości, niż te, przedstawione w raporcie OT.434.28.2016. W aktualizacji raportu z 2019 roku (OT.4321.37.2019) również nie odnaleziono żadnych nowych dowodów spełniających kryteria włączenia. Poprzednie rekomendacje dotyczące stosowania oktreotydu pozostają więc aktualne. Leczenie z wyboru, jakim jest leczenie operacyjne, jest możliwe do przeprowadzenia jedynie u ok. 1/3 pacjentów. Badania obserwacyjne wskazują na poprawę kliniczną po zastosowaniu oktreotydu; brak badań randomizowanych wynika ze względów etycznych i rzadkiego występowania choroby. Interwencja ta znajdzie zastosowanie u mniej niż 100 chorych w ciągu roku.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia C.45.b. oktreotyd jest aktualnie refundowany w obydwu ocenianych wskazaniach, tj. przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) w przypadku guzów typu tyreotropinoma (w przypadkach innych niż określone w ChPL) oraz kortykotropinoma.

Przeszukano też strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia nowych, aktualnych komunikatów dot. bezpieczeństwa. Nie odnaleziono komunikatów dot. stosowania oktreotydu o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniach rejestracyjnych, ani innych.

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: OT.4221.48.2022 „Octreotidum w leczeniu guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma przysadki (ICD-10: D44.3)”. Data ukończenia: 18.10.2022 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 157/2022 z dnia 24 października 2022 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne
letrozol, anastrozol i eksemestan w zakresie wskazań do stosowania
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniach pozarejestacyjnych: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol i letrozol oraz steroidowy – eksemestan) mają naukowo potwierdzoną wartość w okołooperacyjnym leczeniu uzupełniającym oraz w hormonoterapii paliatywnej u chorych na hormonozależnego raka piersi. Inhibitory aromatazy są stosowane od wielu lat w każdym z wymienionych wyżej wskazań, na podstawie polskich i międzynarodowych wytycznych postępowania. Za kontynuacją refundacji we wskazaniach innych niż zawarte w charakterystyce produktu leczniczego przemawiają przede wszystkim rekomendacje wskazane poniżej. Podkreślenia wymaga fakt, że wszystkie rekomendacje ukazały się po roku 2019 kiedy to Rada zajmowała się uprzednio tym zagadnieniem.

Według European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021 inhibitory CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib), w skojarzeniu z hormonoterapią (fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy, tj. anastrozolem, letrozolem i eksemestanem), stanowią standard postępowania w pierwszej linii terapii u chorych na zaawansowanego raka piersi ER+/HER2-, z uwagi na znaczące korzyści w zakresie PFS i OS oraz utrzymanie lub polepszenie jakości życia (I, A). Sama hormonoterapia w pierwszej linii leczenia powinna być stosowana wyłącznie u małej grupy chorych z chorobami współistniejącymi lub stanem sprawności, które wykluczają zastosowanie inhibitorów CDK4/6. Kobiety przed

lub około menopauzy muszą stosować supresję jajników równolegle z hormonoterapią.

Według National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022: Terapia systemowa chorych na zaawansowanego raka piersi ER+ i/lub PR+, HER2-po menopauzie lub przed menopauzą z supresją/ablacją jajników.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 także uważa, że u chorych na zaawansowanego raka piersi HR+, przed menopauzą, wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B). W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2- można zastosować tamoksyfen (I, B), a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy – fulwestrant (I, B), IA (inhibitory aromatazy, tj. anastrozol, letrozol, eksemestan) (I, B) oraz skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) (I, A).

Za pozytywną opinią rady przemawiają również wyniki badań zawarte w pierwotnym opracowaniu z 19 listopada 2019 r (Raport nr: OT.4321.56.2016) jak i nowe dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych skojarzeń inhibitorów aromatazy z inhibitorami CDK4/6 w omawianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Można tu wskazać badanie CompLEEment-1 (De Laurentiis 2021, Cottu 2022, Borstnar 2022) jak i aktualizację wyników badania: MONALESSA-2 (Hortobagyi 2022) i PALOMA-2 (Finn 2022), czy też badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Pizzuti 2018, Brufsky 2021, Waller 2019, Sun 2021) oraz przeglądy systematyczne: z metaanalizą (Shimoi 2020) i FDA ze zbiorczą analizą (ang. pooled analysis) (Gao 2019).

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: OT.4221.50.2022 „Letrozolum, anastrozolum i exemestanum w Irzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi)”. Data ukończenia: 15.09.2022 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 158/2022 z dnia 24 października 2022 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
enoxaparinum natrium 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 enoxaparinum natrium we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL, przy czym Rada proponuje zastąpić określenie „antykoagulanty” sformułowaniem „antagonistami witaminy K”;*
- *unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

Uzasadnienie

W dniu 25 listopada 2019 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności kontynuacji refundacji enoksaparyny sodowej, jednej z heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w ww. wskazaniach nieuwzględnionych w ChPL.

Analiza badań z randomizacją i obserwacyjnych, opublikowanych w latach 2019-2022, nie ujawniła wyników podważających podstawowe korzyści ze stosowania HDCz jako grupy leków przeciwkrzepliowych w ww. wskazaniach,

przy akceptowalnym ryzyku powikłań krwotocznych, co potwierdzają aktualne wytyczne towarzystw naukowych i organizacji takich jak ACCP, ESVS, NICE.

Najważniejsza zmiana w roli HDCz dotyczy strategii antykoagulacji pomostowej. Aktualne wytyczne nie zalecają stosowania terapii pomostowej za pomocą HDCz u większości chorych z migotaniem przedsionków leczonych antagonistami witaminy K (VKA), z wyjątkiem chorych obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowych oraz chorych z protezą mechaniczną zastawki serca (wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobie zastawkowej serca) a słabsze zalecenia odradzają takie postępowanie u chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową leczonych HDCz. Nie zaleca się stosowania HDCz w antykoagulacji pomostowej u chorych leczonych bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami tj. apiksabanem, rywaroksabanem czy dabigatranem. W świetle aktualnych danych stosowanie HDCz zasadne jest jedynie u wybranych chorych leczonych VKA z bardzo wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych ze szczególnym uwzględnieniem – według zaleceń ESVS z 2021 roku - chorych onkologicznych oraz tych w pierwszych 3 miesiącach od rozpoznania żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Według zaleceń opublikowanych w Chest w 2022 roku, nie zaleca się antykoagulacji pomostowej z użyciem m.in. HDCz u chorych leczonych VKA nawet w przypadku obecności protezy zastawkowej serca. Jednak europejskie zalecenia, w tym ESC z 2021 roku, rekomendują takie postępowanie z uwagi na wysokie ryzyko tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Przekonujące dane, dokumentujące brak korzyści z pomostowej antykoagulacji inną HDCz – dalteparyną, pochodzą z badania z randomizacją BRIDGE, opublikowanego w 2015 roku, które wykazało, że antykoagulacja pomostowa za pomocą HDCz u chorych z migotaniem przedsionków, poddawanych procedurom inwazyjnym, zwiększa trzykrotnie ryzyko krwawień w ciągu 30 dni, nie wpływając na niewielkie ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Zatem we wskazaniu I HDCz, w tym enoksaparynę, powinno się stosować jedynie u chorych leczonych VKA obciążonych dużym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, gdy ryzyko groźnych w skutkach powikłań zakrzepowo-zatorowych równoważy zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych obserwowanych u pacjentów poddawanych terapii pomostowej HDCz.

W odniesieniu do wskazania II, wytyczne brytyjskie NICE z 2021 roku zalecają ocenę ryzyka zakrzepicy żylnych u chorych powyżej 16 roku życia z unieruchomieniem kończyny dolnej, co oznacza, że osoby ze zwiększonym ryzykiem takiego powikłania mogą odnieść korzyść ze stosowania HDCz w dawce profilaktycznej.

Wskazanie III do stosowania HDCz nie budzi wątpliwości jako leczenie z wyboru u kobiet w ciąży, u których rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, co dodatkowo potwierdzają zalecenia NICE 2019, wytyczne ESC z 2019 roku oraz ESVS z 2021 roku.

Stosowanie heparyn, w tym HDCz, we wskazaniu IV u osób dorosłych oraz niemowląt i dzieci poniżej 2. roku życia jest zgodne z aktualnymi wytycznymi ESVS z 2020 roku.

W związku z powyższym Rada podtrzymuje wcześniejszą pozytywną opinię w zakresie refundacji enoksapryny we wszystkich przedmiotowych wskazaniach, zwracając uwagę, że wskazanie I dotyczy nie wszystkich doustnych antykoagulantów, ale jedynie VKA.

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: OT.4221.49.2022 „Enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: 22.09.2022 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 159/2022 z dnia 24 października 2022 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL, przy czym Rada proponuje zastąpić określenie „antykoagulanty” sformułowaniem „antagonistami witaminy K”;*
- *unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

Uzasadnienie

W dniu 25 listopada 2019 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności kontynuacji refundacji nadroparyny wapniowej, jednej z heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w ww. wskazaniach nieuwzględnionych w ChPL.

Analiza badań z randomizacją i obserwacyjnych opublikowanych w latach 2019-2022 nie ujawniła wyników podważających podstawowe korzyści ze stosowania HDCz jako grupy leków przeciwkrzepliowych w ww. wskazaniach,

przy akceptowalnym ryzyku powikłań krwotocznych, co potwierdzają aktualne wytyczne towarzystw naukowych i organizacji takich jak ACCP, ESVS, NICE.

Najważniejsza zmiana w roli HDCz dotyczy strategii antykoagulacji pomostowej. Aktualne wytyczne nie zalecają stosowania terapii pomostowej za pomocą HDCz u większości chorych z migotaniem przedsionków leczonych antagonistami witaminy K (VKA), z wyjątkiem chorych obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowych oraz chorych z protezą mechaniczną zastawki serca (wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobie zastawkowej serca) a słabsze zalecenia odradzają takie postępowanie u chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową leczonych HDCz. Nie zaleca się stosowania HDCz w antykoagulacji pomostowej u chorych leczonych bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami tj. apiksabanem, rywaroksabanem czy dabigatranem. W świetle aktualnych danych stosowanie HDCz zasadne jest jedynie u wybranych chorych leczonych VKA z bardzo wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych ze szczególnym uwzględnieniem – według zaleceń ESVS z 2021 roku - chorych onkologicznych oraz tych w pierwszych 3 miesiącach od rozpoznania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Według zaleceń opublikowanych w Chest w 2022 roku nie zaleca się antykoagulacji pomostowej z użyciem m.in. HDCz u chorych leczonych VKA nawet w przypadku obecności protezy zastawkowej serca. Jednak europejskie zalecenia w tym ESC z 2021 roku rekomendują takie postępowanie z uwagi na wysokie ryzyko tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Przekonywujące dane dokumentujące brak korzyści z pomostowej antykoagulacji inną HDCz, dalteparyną pochodzą z badania z randomizacją BRIDGE opublikowanego w 2015 roku, pokazując, że antykoagulacja pomostowa za pomocą HDCz u chorych z migotaniem przedsionków poddawanych procedurom inwazyjnych zwiększa trzykrotnie ryzyko krwawień w ciągu 30 dni nie wpływając na niewielkie ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Zatem we wskazaniu I HDCz, w tym nadroparynę, powinno się stosować jedynie u chorych leczonych VKA obciążonych dużym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, gdy ryzyko groźnych w skutkach powikłań zakrzepowo-zatorowych równoważy zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych obserwowanych u pacjentów poddawanych terapii pomostowej HDCz.

W odniesieniu do wskazania II, wytyczne brytyjskie NICE z 2021 roku zalecają ocenę ryzyka zakrzepicy żylnej u chorych powyżej 16 roku życia z unieruchomieniem kończyny dolnej, co oznacza, że osoby ze zwiększonym ryzykiem takiego powikłania mogą odnieść korzyść ze stosowania HDCz w dawce profilaktycznej.

Wskazanie III do stosowania HDCz nie budzi wątpliwości jako leczenie z wyboru u kobiet w ciąży, u których rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, co dodatkowo potwierdzają zalecenia NICE 2019, tak jak wytyczne ESC z 2019 roku oraz ESVS z 2021 roku.

Stosowanie heparyn, w tym HDCz, we wskazaniu IV u osób dorosłych oraz niemowląt i dzieci poniżej 2. roku życia jest zgodne z aktualnymi wytycznymi ESVS z 2020 roku.

W związku z powyższym Rada podtrzymuje wcześniejszą pozytywną opinię w zakresie refundacji nadroparyny we wszystkich przedmiotowych wskazaniach, zwracając uwagę, że wskazanie I dotyczy nie wszystkich doustnych antykoagulantów, ale jedynie VKA.

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: OT.4221.49.2022 „Enoxaparinum natrium i nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: 22.09.2022 r.