



BP.401.49.2022.MKZ

**Protokół nr 47/2022
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 28 listopada 2022 roku
w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:06

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

1. Marcin Kołakowski
2. Dorota Kilańska
3. Bogusław Machaliński
4. Tomasz Młynarski
5. Rafał Niżankowski
6. Tomasz Pasierski
7. Tomasz Romańczyk
8. Rafał Suwiński
9. Monika Urbaniak

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Maciej Karaszewski

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej „Embolizacja tętniaków wewnątrzczaszkowych za pomocą wewnątrzworkowego urządzenia do embolizacji tętniaków wewnątrzczaszkowych (flow disruptor)” jako świadczenia gwarantowanego.
3. Przygotowanie opinii w sprawie wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej utworzeniu nowej treści programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C 45)”, poprzez modyfikację aktualnych zapisów w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” z jednoczesnym uwzględnieniem nowych terapii.
4. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) i Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego B.112. Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Trepulmix (treprostinilum) w ramach programu lekowego B.74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rybrevant (amivantamabum) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34)”.

7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ylpio (telmisartanum + indapamidum) we wskazaniu: w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5)”.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD - 10 C 85.7)”.
11. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt. 3, 6, 7, 8, 9 i 10 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt 3. proponowanego porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowań jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Na wniosek członka Rady Przewodniczący zdecydował o zmianie kolejności omawiania tematów w porządku obrad.

Zmieniony porządek obrad:

2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rybrevant (amivantamabum) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej utworzeniu nowej treści programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C 45)”, poprzez modyfikację aktualnych zapisów w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” z jednoczesnym uwzględnieniem nowych terapii.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ylpio (telmisartanum + indapamidum) we wskazaniu: w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej „Embolizacja tętniaków wewnątrzczaszkowych za pomocą wewnątrzworkowego urządzenia do embolizacji tętniaków wewnątrzczaszkowych (flow disruptor)” jako świadczenia gwarantowanego.
6. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) i Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego B.112. Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Trepulmix (treprostinilum) w ramach programu lekowego B.74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5)“).
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)“.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD - 10 C 85.7)“.
11. Zakończenie posiedzenia.

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

Ad 2. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Rybrevant (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca, a projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dyskusji głos zabrali: Rafał Suwiński, Tomasz Romańczyk, Tomasz Młynarski, Tomasz Pasierski oraz Rafał Niżankowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” oraz przy 1 głosie wstrzymującym z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji omówił raport w sprawie wprowadzenia kompleksowej zmiany w programie lekowym B.6 dot. leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów.

Projekt opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński i Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach wstrzymujących z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Ylpio (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. leczenia zastępczego nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, a projekt stanowiska Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska Rady głos zabrali: Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński, Dorota Kilańska, Marcin Kołakowski, Tomasz Pasierski,

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” oraz przy 1 wstrzymującym z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej „Embolizacja tętniaków wewnątrzczaszkowych za pomocą wewnątrzworkowego urządzenia do embolizacji tętniaków wewnątrzczaszkowych (flow disruptor)” jako świadczenia gwarantowanego, a projekt stanowiska Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

W dyskusji uczestniczyli Rafał Niżankowski i Tomasz Romańczyk.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leków Kaftrio i Kalydeco (wnioski refundacyjne) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na mukowiscydozę.

Rada wysłuchiwała stanowisk przedstawicieli pacjentów i eksperta, którzy odpowiadali na pytania członków Rady.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Tomasz Młynarski, Rafał Niżankowski i Tomasz Romańczyk.

Projekty stanowisk Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dalszej części dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowisk Rady uczestniczyli: Rafał Suwiński, Tomasz Pasierski, Tomasz Romańczyk i Rafał Niżankowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego

- Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko w sprawie leku Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) w ramach programu lekowego B.112. Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”. (załącznik nr 5 do protokołu).
- Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko w sprawie leku Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu lekowego B.112. Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)” (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Trepulmix (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego, a projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska głos zabrali: Rafał Suwiński, Tomasz Pasierski i Rafał Niżankowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Skyrizi (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych z aktywną postacią tłuszczycowego zapalenia stawów, a projekt stanowiska Rady przedstawiła Monika Urbaniak.

W dyskusji głos zabrali Rafał Niżankowski, Monika Urbaniak i Tomasz Romańczyk.

W trakcie dyskusji posiedzenie opuściła Dorota Kilańska.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (8 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Skyrizi (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci tłuszczycy plackowatej, a projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Kołakowski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska głos zabrali: Rafał Niżankowski, Marcin Kołakowski, Tomasz Romańczyk,

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 10. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Imbruvica (wniosek rweifundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka, a projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska głos zabrali: Rafał Niżankowski, Tomasz Młynarski i Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 11. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 16:06.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 108/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Rybrevant (amivantamabum)
w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego
lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rybrevant (amivantamabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol. 7 ml, kod GTIN: 05413868120646, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce z tego niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP i stanowi ok 90%- Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej Rybrevant (amivantamab) to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na niszczenie guzów z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu kodującego EGFR.

Dowody naukowe

Opierają się w zasadzie na jednym badaniu bez randomizacji CHRYSALIS (Park 2021) finansowanym przez Wnioskodawcę, przeprowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności amiwantamabu u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Komparator stanowiły potraktowane zbiorczo jako „wybór lekarza” PCz dane rzeczywistej praktyki pochodzące z europejskich (PHE, nNGM, CRISP, ESME) oraz amerykańskich (Flatiron Health Spotlight, ConcertAI i COTA) rejestrów. Składał się w 31% z immunoterapii, w 25% z inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz w 44% z chemioterapii niezawierających platyny. W tym porównaniu mediana przeżycia całkowitego była znamienne dwukrotnie wyższa w grupie amiwantamabu.

Problem ekonomiczny

Terapia jest wyjątkowo nieopłacalna kosztowo. Oszacowany ICUR dla porównania amiwantamab vs komparator zbiorczy wyniósł 748,3 tys. zł/QALY bez RSS. Objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o 8,6 mln zł w 1 roku refundacji i o 18,8 mln zł w 2 roku refundacji.

Główne argumenty decyzji

- *Bardzo wstępne i niskiej jakości dowody naukowe,*
- *Znacząca nieopłacalność kosztowa,*
- *Duży wpływ na budżet płatnika,*
- *Brak poparcia terapii w większości wytycznych,*
- *Brak refundacji w większości krajów europejskich.*

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.4231.37.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny”; data ukończenia 16.11.2022 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 172/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie kompleksowego programu lekowego
„Leczenie niedrobnokomórkowego lub
drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)
oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C 45)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie kompleksowej zmiany polegającej utworzeniu nowej treści programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C 45)”, poprzez modyfikację aktualnych zapisów w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” z jednoczesnym uwzględnieniem nowych terapii, za wyjątkiem terapii, które nie uzyskały pozytywnej opinii Rady (Rozlytrek i ██████████).

Rada Przejrzystości podtrzymuje swoje wcześniejsze stanowiska dotyczące zasadności finansowania poszczególnych terapii ujętych w programie, w tym zwłaszcza stanowiska dotyczące instrumentów dzielenia ryzyka. W szczególności, Rada zwraca uwagę na to, że terapia durwalumabem (Imfinzi)

██████████ uzyskała uprzednio negatywną opinię Prezesa AOTMiT co sprawia, że warunkiem jej finansowania powinno być ██████████. Również terapia niwolumab + ipilimumab (Opdivo+Yervoy) ██████████

██████████ uzyskała uprzednio negatywną opinię Prezesa AOTMiT: ██████████

Uzasadnienie

Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” poprzez modyfikację aktualnych zapisów w programie lekowym B.6. z uwzględnieniem

nowych terapii. Poniżej podsumowano proponowane zmiany i dotychczasowe opinie AOTMiT dotyczące tego zagadnienia:

A. Nowe terapie w programie lekowym B.6:

1. Rozpoczęcie refundacji terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (Opdivo + Yervoy) [REDACTED]. Skojarzenie otrzymało opinię pozytywną warunkowo zarówno Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2022 oraz nr 66/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku), jak i Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 68/2022 oraz nr 69/2022 z dnia 22 lipca 2022 r.). W stanowisku Rady jako warunek wskazano obniżenie kosztów (poprawę efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii.
2. Rozpoczęcie refundacji terapii durwalumabem (Imfinzi) [REDACTED]. Skojarzenie otrzymało opinię pozytywną warunkowo Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2021 z dnia 26 lipca 2021 roku) i negatywną Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 97/2021 z dnia 27 lipca 2021). W opiniach wskazano, iż warunkiem refundacji jest [REDACTED].
3. Rozpoczęcie refundacji terapii ozymertynibem (Tagrisso) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IB-IIIa i potwierdzoną mutacją w genie EGFR. Terapia uzyskała opinię pozytywną warunkowo zarówno Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2022 z dnia 9 maja 2022 roku), jak i Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 42/2022 z dnia 10 maja 2022 r.) pod warunkiem [REDACTED].
4. Rozpoczęcie refundacji terapii niwolumab + ipilimumab (Opdivo+Yervoy) [REDACTED]. Skojarzenie otrzymało opinię pozytywną warunkowo Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2021 oraz nr 52/2021 z dnia 10 maja 2021 roku) oraz negatywną Prezesa AOTMiT, w rekomendacji Prezesa Agencji wskazano ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednak musiałyby ulec zmianie warunki finansowe.
5. Rozpoczęcie refundacji monoterapii atezolizumabem (Tecentriq) w leczeniu [REDACTED]. Lek otrzymał w tym wskazaniu opinię pozytywną warunkowo zarówno Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku), jak i Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 49/2022

z dnia 27 maja 2022 r.) pod warunkiem [REDAKTOWANE]

6. Rozpoczęcie refundacji terapii cemiplimabem (Libtayo) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 powyżej 50%, u których nie stwierdzono mutacji EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS. Lek otrzymał opinię pozytywną warunkowo zarówno Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku), jak i Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 r.) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Rozpoczęcie refundacji terapii entrekty nibem (Rozlytrek) w I lub II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z fuzją genu ROS-1. Lek otrzymał opinię negatywną zarówno Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku), jak i Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 46/2021 z dnia 30 kwietnia 2021 r.).

8. [REDAKTOWANE]

9. Rozpoczęcie refundacji terapii ozymerty nibem (Tagrisso) w leczeniu III lub kolejnej linii leczenia NDRP z potwierdzoną mutacją w genie EGFR. Rada nie rozpatrywała dotychczas tego zagadnienia. Zmianę uzasadniają wyniki badań prospektywnych i obserwacyjnych oraz opinie ekspertów. Możliwość zastosowania ozymerty nibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia zwiększy populację o kilku pacjentów rocznie.

B. Pozostałe proponowane modyfikacje programu lekowego (inne niż wprowadzenie nowych terapii):

1. Zmiana dotyczy kryteriów kwalifikowania chorych na NDRP z mutacją w genie EGFR i doprecyzowuje populację chorych w III stopniu zaawansowania, u których – w pierwszej kolejności – należy rozważyć możliwość zastosowania leczenia radykalnego (chirurgii, radioterapii lub radiochemioterapii).

2. Zmiana dotyczy kryteriów kwalifikowania chorych do wszystkich terapii w programie, wyklucza współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

3. Zmiana dotyczy badań w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia skojarzonego durwalumabem z chemioterapią.

4. Zmiana dotyczy sytuacji pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym u chorych leczonych

systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1: dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego.

5. Zmiana dotyczy pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1: dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablacyjnego.
6. Zmiana dotyczy konieczności wykonywanie badań obrazowych: dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej (brak uzasadnienia dla wykonywania badań obrazowych w dotychczasowym 3-miesięcznym rytmie u chorych długotrwałymi korzyściami klinicznym).
7. W przypadku leczenia atezolizumabem lub durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN.
8. Podczas stosowania durwalumabu w leczeniu konsolidującym możliwe jest okresowe przerwanie leczenia.
9. Zmiana doprecyzowuje częstość wykonywania badań obrazowych.
10. Zapis dotyczy możliwości kontynuacji terapii u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych z chorobą oligometastatyczną.
11. Zapis dotyczy przerywania stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1 dłuższego niż 8 tygodni i inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższego niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia jako kryterium wyłączenia z programu.
12. Zapis dotyczy wyłączenia z programu po upływie 12 miesięcznego okresu leczenia konsolidującego durwalumabem.

Eksperti kliniczni pozytywnie zaopiniowali wszystkie proponowane zmiany.

Problem ekonomiczny

W przypadku wprowadzenia proponowanych zmian w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego, który spowodowany będzie następującymi czynnikami:

1.

[REDACTED]

2.

[REDACTED]

3.

[REDACTED]

4. Umożliwienie kontynuacji terapii u chorych z chorobą oligometastatyczną.

5.

[REDACTED]

Jednocześnie wprowadzenie niektórych terapii wiązać się będzie ze zmniejszeniem wydatków NFZ. Dotyczy to:

1.

[REDACTED]

2. Rozpoczęcia refundacji terapii cemiplimabem (Libtayo) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 powyżej 50%, u których nie stwierdzono mutacji EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS.

Pozostałe zmiany nie będą miały znaczącego wpływu na budżet.

Główne argumenty decyzji

Wprowadzenie kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, poprzez modyfikacje aktualnych zapisów w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” z jednoczesnym uwzględnieniem nowych terapii odzwierciedla aktualizację stanowisk i rekomendacji szeregu renomowanych towarzystw naukowych i znajduje silne poparcie w dowodach naukowych oraz opiniach ekspertów klinicznych. Nowe terapie ujęte w programie były wcześniej szczegółowo oceniane przez AOTMiT. Rada podtrzymuje swoje wcześniejsze stanowiska dotyczące tych terapii, w tym zwłaszcza stanowiska negatywne oraz stanowiska dotyczące [REDACTED]

Wprowadzenie kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, poprzez modyfikacje aktualnych zapisów w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” z jednoczesnym uwzględnieniem nowych terapii niosłoby za sobą wysokie koszty inkrementalne dla płatnika publicznego. Niektóre technologie lekowe ujęte w proponowanym programie lekowym zostały negatywnie ocenione przez Radę i nie są tym samym rekomendowane do finansowania ze środków publicznych.

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.4220.30.2022 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.6. »Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)«. Data ukończenia: 25 listopada 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International, Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o., Merck Sharp & Dohme B.V., Novartis Poland Sp. z o.o., Roche Polska. Sp. z o.o., Sanofi-Aventis Sp. z o.o., Takeda Pharma sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. 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: AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International, Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o., Merck Sharp & Dohme B.V., Novartis Poland Sp. z o.o., Roche Polska. Sp. z o.o., Sanofi-Aventis Sp. z o.o., Takeda Pharma sp. z o.o.) AstraZeneca AB, Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 109/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Ylpio (telmisartanum + indapamidum)
we wskazaniu: w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego
samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze
jest odpowiednio kontrolowane podczas
jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu
w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ylpio (telmisartanum + indapamidum), Tabletki, 80 mg + 2,5 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909991463557, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (samoistne) to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny. Według danych NFZ w 2020 r. w Polsce żyło ok. 9,9 mln dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym, w tym ok. 5,5 mln kobiet oraz 4,4 mln mężczyzn. Z kolei współczynnik chorobowości na 100 tys. dorosłej ludności wynosił 317,5.

Produkt leczniczy YLPIO wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu. Refundacja produktów złożonych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapii uzupełniającej lub zastępczej jest powszechną praktyką

i dotyczy wszystkich skojarzeń z wyłączeniem refundowanych aktualnie skojarzeń diuretyków i diuretyków tiazydowych.

Dowody naukowe

Doniesienia naukowe (m.in. Bangalore 2007, Gupta 2010, Sherill 2011) oraz wytyczne kliniczne (PTNT 2019), wskazują na wyższy compliance i persistence w przypadku leków złożonych w porównaniu do terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Metaanalizy porównujące efektywność kliniczną leków złożonych (ang. FDC Fixed-Dose Combinations) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. FEC Free-Equivalent Combinations) przedstawione w BIP AOTMiT nr 105/2017 (produkt Candezek Combi) oraz nr 95/2018 (produkt Valarox), w których wskazywano na przewagę produktów złożonych względem osobnych preparatów w zakresie stosowania się pacjenta do zaleceń i współpracy z lekarzem (ang. compliance/adherence).

Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym TEL/IND z terapią skojarzoną TEL + IND we wnioskowanym wskazaniu, ani badań dedykowanych ocenie TEL/IND w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Bezpieczeństwo zostało opisane dla każdej substancji osobno, nie przeprowadzono badania bezpieczeństwa dla wnioskowanej technologii.

Problem ekonomiczny

Objęcie refundacją produktu leczniczego Ylpio być może korzystnie wpłynie na budżet płatnika.

Główne argumenty decyzji

Według wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA) w przypadku produktów złożonych stosowanych w terapii substytucyjnej (tj. wśród pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą poszczególnych produktów podawanych jednocześnie, ale jako oddzielne tabletki w tej samej dawce poziom jak w kombinacji) podstawowym celem jest zmniejszenie liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek, co może potencjalnie poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

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.4230.7.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ylpio (telmisartan + indapamid) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest

odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym”; data ukończenia 17.11.2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 110/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Embolizacja tętniaków wewnątrzczaszkowych za pomocą
wewnątrzworkowego urządzenia do embolizacji tętniaków
wewnątrzczaszkowych (flow disruptor)” jako świadczenia
gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Embolizacja tętniaków wewnątrzczaszkowych za pomocą wewnątrzworkowego urządzenia do embolizacji tętniaków wewnątrzczaszkowych (flow disruptor)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego w szpitalach, które wykonały co najmniej 80 endowaskularnych zabiegów mózgowych w 2021r, pod warunkiem ograniczenia kosztów jednostkowych do poziomu nie wyższego niż obecnie stosowane metody alternatywne.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Tętniaki mózgu występują najczęściej u dorosłych w wieku od 30 do 60 lat, częściej dotycząc kobiet. Szacuje się, że dotyczą 0,2–7,9% populacji. Większość z tętniaków, ok. 85% -88% ujawnia się krwawieniem podpajęczynówkowym - wylewem krwi między błonę pajęczynówki a oponę mięką. Diagnozowany jest przy pomocy CT, Angio-CT, MRI, jak również punkcji lędźwiowej i badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

Systemy zakłócające przepływ (ang. flow disruptor) – są wyrobami medycznymi zawierającymi samorozprężającą się siatkę, umieszczaną wewnątrz tętniaka czyli w jego worku. Na niej następuje wykrzepienie krwi i skrzep wypełnia tętniak zmniejszając ryzyko pęknięcia ściany naczyń.

Wniosek sprowadza się do finansowania systemów zakłócających przepływ krwi, przy uwzględnieniu warunków realizacji, wśród których najistotniejszym jest pionierski warunek jakości, ograniczający finansowanie do podmiotów, które wykazały się minimalnym wolumenem wykonanych wewnątrzczaszkowych zabiegów endowaskularnych. Minimalny, konieczny wolumen określono na 80 zabiegów/rok 2021. Wnioskodawca wnosi aby zabiegi wykonywali lekarze

o udokumentowanej możliwości realizacji świadczenia posiadający specjalizację w dziedzinie rentgenodiagnostyki lub radiologii lub radiodiagnostyki, lub radiologii i diagnostyki obrazowej, lub neurochirurgii lub neurochirurgii i neurotraumatologii, lub angiologii lub neurologii, z odpowiednim doświadczeniem w wykonywaniu zabiegów przezskórnych.

Dowody naukowe

Do analizy skuteczności włączono pięć odnalezionych, niskiej jakości badań obserwacyjnych, bazujących na danych zbieranych retrospektywnie: Celik 2022, Hagen 2021, Ozpeynirci 2021, Hagen 2019, Kabbasch 2019. Trzy z tych badań porównuje skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zakłócaczy przepływu krwi (EFD) w leczeniu tętniaków (pękniętych i niepękniętych) względem metody stosowania spirali wykrzepiających zabezpieczanych stentem przed wypadnięciem (SAC) a dwa badania (Ozpeynirci 2021, Hagen 2019) względem dowolnej metody z wykorzystaniem spirali embolizacyjnych.

Porównanie skuteczność metod EFD z SAC dostarczyło heterogennych wyników:

- w dwóch badaniach, stwierdzana przy wypisie pacjenta różnica częstości okluzji $RROC \leq 2$, uznawana jako okluzja wystarczająca, wskazywała na przewagę metody SAC nad wnioskowaną metodą EFD: (Hagen 2021: 12/21 pacjentów (57,1%) EFD vs 34/35 (97,1%) SAC; Kabbasch 2019: 48/66 (72,7%) pacjentów EFD vs 61/66 (92,4%) pacjentów SAC). Próby tłumaczenia wskazują, iż okluzja tętniaka przy metodzie EFD nie jest natychmiastowa i wymaga czasu;
- nie odnotowano znamiennej różnicy w stopniu embolizacji osiąganych przy użyciu ww. metod w obserwacji zarówno krótkoterminowej (do roku), jak i długoterminowej (powyżej roku);
- w odniesieniu do korzystnego wyniku klinicznego ($mRS \leq 2$) przy wypisie ze szpitala, znamienna statystycznie różnica pomiędzy metodami w jednym badaniu, przemawia nieznacznie na korzyść metody EFD - (Hagen 2019; 37/38 (97,4%) pacjentów w grupie EFD vs 58/67 (86,6%) w grupie SAC);
- zarówno SAC jak i EFD wiązały się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi oraz krwotocznymi. ale nie odnotowano znamiennej różnicy ich częstości.

Omówione powyżej badania obserwacyjne, pomimo licznych ograniczeń, wskazują na to, iż metoda EFD jest porównywalna pod względem skuteczności i profilu bezpieczeństwa do metody SAC. Zatem brak podstaw naukowych dla uznania przewagi metody EFD nad SAC. W opinii ekspertów poszerza ona wachlarz możliwości terapeutycznych, szczególnie u pacjentów z tętniakiem o szerokiej szyi oraz w przypadkach krwawienia podpajęczynówkowego.

Problem ekonomiczny

Zaproponowany koszt nowego świadczenia wynosi 86 261,76 zł (tyle wynosi aktualnie koszt JGP Q31. Z uwagi na brak przewagi klinicznej wnioskowanej technologii EFD nad aktualnie finansowaną metodą SAC nie ma uzasadnienia, aby jednostkowy koszt wnioskowanej technologii był wyższy od kosztu obecnie stosowanej. Obecnie na polskim rynku dostępne są produkty dwóch firm Microvention oraz Cerus Endovaskular. W Europie również firma Medtronic oferuje urządzenie do metody EFD. Stwarza to warunki do konkurencji oferentów.

Zgodnie z wiedzą ekspertów oceniana technologia jest dostępna w publicznej opiece medycznej wielu krajów Unii Europejskiej: Francji, Niemczech, Hiszpanii, Finlandii, Czechach, Austrii, Belgii a także poza Unią - w Norwegii, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii i Turcji. Koszt refundacji w krajach UE wynosi przykładowo we Francji 8 300, a w Hiszpanii 12 500 euro. Eksperti szacują koszt urządzenia na poziomie 40 tys. do 43 tys. złotych, ale jeden z ekspertów zwraca uwagę, iż Turcja w wyniku skutecznych negocjacji z firmami uzyskała istotnie niższą cenę, bo około 2 000 USD za urządzenie.

Ponieważ technologia EFD jest alternatywna, a nie addytywna do technologii SAC przeznaczenie środków na pierwszą z wymienionych, powodować będzie zmniejszenie wydatków na drugą. Przy spełnieniu warunku, aby obie wiązały się ze zbliżonym kosztem jednostkowym urządzenia, należy spodziewać się neutralnego wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia nowej technologii.

Organizacja udzielania świadczeń

W 2021 r. zabiegi endowaskularne, u pacjentów z chorobami naczyń mózgowych wykonało 48 szpitali we wszystkich województwach. Łącznie wykonano w kraju 3 957 zabiegów u 3 666 pacjentów. Rozbieżność w dostępności w poszczególnych województwach była bardzo znacząca; od 5 do 670 zabiegów/rok/województwo. W 48 szpitalach wykonano od 1 do 547 zabiegów. Większość ze szpitali nie uzyskała wolumenu zabiegów zapewniającego dobrej jakości wyniki. Tylko Szpital Kliniczny w Poznaniu wykonał taką liczbę zabiegów, iż zapewnił wolumen zabiegów przypadający nie tylko na ośrodek, ale też na wykonującego zabieg oraz czyniący opłacalnym kosztowo całodobową pracę pracowni.

Warunek jakości w postaci wolumenu 80 zabiegów spełniło 17 świadczeniodawców z 10 województw: mazowieckiego (4 szpitale), lubelskiego (3), dolnośląskiego (2), śląskiego (2), kujawsko-pomorskiego, małopolskiego, podkarpackiego, świętokrzyskiego, wielkopolskiego i zachodniopomorskiego (po 1).

Główne argumenty decyzji

- *wnioskowana technologia nie ma uzyskać w obserwacjach klinicznych przewagi nad aktualnie stosowaną; cechuje ją zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo,*
- *jej włączenie do dostępnego operatorom armamentarium pozwoli zindywidualizować zastosowanie dostępnych metod,*
- *wobec braku wykazanej naukowo wyższości klinicznej koszt jednostkowy nie powinien być wyższy od metody obecnie finansowanej (SAC) będącej komparatorem w analizach.*

Uwaga Rady

Rada z uznaniem przyjmuje zaproponowane przez wnioskodawców wśród warunków realizacji świadczenia kryterium jakości, w postaci minimalnego wolumenu 80, wykonywanych rocznie zabiegów wewnątrznaczyniowych. To pionierskie podejście zdaniem Rady powinno zostać upowszechnione i stosowane przy wszystkich wnioskach o finansowanie technologii zabiegowych, wymagających wprawy i doświadczenia operatorów i zespołu wykonawców.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr WS.420.8.2022 „Embolizacja tętniaków wewnątrzczaszkowych za pomocą wewnątrzworkowego urządzenia do embolizacji tętniaków wewnątrzczaszkowych (flow disruptor) - ocena zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego”. Data ukończenia: 24.11.2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 111/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum
+ elexacaftorum) w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 1. Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabletki, kod EAN: 00351167149409,*
- 2. Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum), Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., kod EAN: 00351167143902,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Na podstawie danych wynikających z programu CF NBS przyjmuje się, że urodzenie jednego dziecka chorego na mukowiscydozę występuje na 5750 urodzeń, co oznacza blisko 70–80 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane (wyniki z Polskiego Rejestru Mukowiscydozy prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków w Polsce od 2009 roku oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. Średnia wieku zgonu pacjenta znajduje się w przedziale od ok. 11 do 25,5 lat. Należy jednak podkreślić, iż w pomiarze tym odnotowano postęp – wiek zgonu w 2016 wzrósł o 60%–70% w stosunku do 2000 roku (25 lat vs 14,7lat). Zauważalna zmiana zachodzi również w odniesieniu do odsetka zmarłych na mukowiscydozę chorych poniżej 18 r.ż. – na początku XXI wieku, odsetek ten zbliżał się do 60%, podczas gdy w drugiej dekadzie spadł do 20%–30% (z wyjątkiem 2016 roku, kiedy wzrósł jednorazowo do 40%).

Od 1 marca 2022 program lekowy B.112 dopuszcza możliwość leczenia Kaftrio (Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elaxacaftorum) i Kalydeco (Ivacaftorum) (ETI), ale w starszej grupie chorych (od 12 rż) i z dodatkowymi warunkami dotyczącymi genotypu. Po zmianie ChPL obecnie terapia ETI powinna być stosowana

i refundowana u wszystkich chorych z od 6 rż i mutacją 508del w przynajmniej jednym allelu genu CFTR, niezależnie od mutacji w drugim allelu.

W obecnie zarejestrowanym wskazaniu poza wskazaniem wnioskowanym korzyści mogą odnieść jedynie pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR). Pacjenci poza wskazaniem musieliby czekać na możliwość rozpoczęcia tej terapii do ukończenia 12 roku życia, a także pacjenci z genotypem F/G, aktualnie mający do dyspozycji wyłącznie monoterapię iwakafotorem (Kalydeco- IVA) oraz pacjenci z genotypem F/RF, u których istnieje od niedawna możliwość włączenia terapii TEZ/IVA+IVA (Symkevi + Kalydeco). Do terapii Kaftrio + Kalydeco uwzględniając dodatkowe podgrupy chorych kwalifikowało by się w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych 1 214 osób- jest to łączna populacja docelowa, natomiast średnioroczna liczba pacjentów jest niezmienna i w ciągu najbliższego czasu nie ulegnie zmianie.

Dowody naukowe

ELX i TEZ to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania ELX, TEZ i IVA jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. W odniesieniu do wariantów CFTR w drugim allelu, innych niż F508del, nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie ELX+TEZ+IVA również zwiększa poziom tych zmutowanych wariantów CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).

W jedyne odnalezionych wytycznych opublikowanych po dacie zarejestrowania przedmiotowej technologii medycznej (ECFS 2022), wskazano, iż pacjenci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starsi, z jednym lub dwoma wariantami F508del, powinni być leczeni codziennie za pomocą terapii potrójnym modulatorem (elexacaftortezacaftor-ivacaftor).

Problem ekonomiczny

W scenariuszu istniejącym, gdzie technologia jest obecnie stosowana, oszacowana populacja docelowa dla wszystkich terapii aktywnych w mukowiscydozie (rozważanych w niniejszej analizie) wynosi 956 osób. Po uwzględnieniu dodatkowych podgrup pacjentów, którzy kwalifikowaliby się

do terapii Kaftrio + Kalydeco, w przypadku rozszerzenia jej wskazań refundacyjnych, liczebność tężnej populacji docelowej wynosi 1 214 osób.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł 1 590 tys. zł w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się wielokrotnie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce ważonego komparatora (SoC + TEZ/IVA + IVA + IVA) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł 1 709 tys. zł w wariancie bez RSS. Wartości te również znajdują się wielokrotnie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przedstawił również porównanie populacji F/F i F/MF w wieku 6-11 lat w porównaniu do 12+ lat. Wykazano, że użyteczność kosztowa między obiema subpopulacjami jest zbliżona (różnica wyniosła 3,5-3,6%).

Główne argumenty decyzji

1. Stosowanie leku Kaftrio jest nieefektywne kosztowo.
2. Obciążenia płatnika publicznego są nieadekwatnie wysokie wobec skuteczności klinicznej leku.
3. Brak badań klinicznych wykazujących skuteczność wobec twardych punktów końcowych, takich jak przeżycie i odsetek transplantacji płuc.
4. Rada Przejrzystości zajęła negatywne stanowisko odnośnie do proponowanej technologii, w odniesieniu do innej grupy wiekowej. Aktualnie brak argumentów naukowych, wskazujących na konieczność zmiany tego stanowiska w odniesieniu do proponowanej grupy wiekowej.

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.4231.43.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”; data ukończenia 17.11.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjenta/ekspertów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 112/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Kalydeco (ivacaftorum) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 1. Kalydeco (ivacaftorum), Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., kod GTIN: 00351167144503,*
- 2. Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod EAN: 00351167136201,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Na podstawie danych wynikających z programu CF NBS przyjmuje się, że urodzenie jednego dziecka chorego na mukowiscydozę występuje na 5750 urodzeń, co oznacza blisko 70–80 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane (wyniki z Polskiego Rejestru Mukowiscydozy prowadzonego do 2012 roku, wyniki badania przesiewowego noworodków w Polsce od 2009 roku oraz wyniki badań ankietowych i opinie ekspertów) szacuje się, że w Polsce żyje blisko 2400 chorych na mukowiscydozę. Średnia wieku zgonu pacjenta znajduje się w przedziale od ok. 11 do 25,5 lat. Należy jednak podkreślić, iż w pomiarze tym odnotowano postęp – wiek zgonu w 2016 wzrósł o 60%–70% w stosunku do 2000 roku (25 lat vs 14,7lat). Zauważalna zmiana zachodzi również w odniesieniu do odsetka zmarłych na mukowiscydozę chorych poniżej 18 r.ż. – na początku XXI wieku, odsetek ten zbliżał się do 60%, podczas gdy w drugiej dekadzie spadł do 20%–30% (z wyjątkiem 2016 roku, kiedy wzrósł jednorazowo do 40%).

Od 1 marca 2022 w ramach programu lekowego E84 jest możliwość stosowania leku Kalydeco u osób powyżej 12 m.ż. , z potwierdzonym wystąpieniem jednej z mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.

Dowody naukowe

Iwakaftor (IVA) wzmacnia działanie białka CFTR, tj. *in vitro* iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału. Iwakaftor zwiększał również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji R117H genu CFTR, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja G970R powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki. Może to wyjaśniać wyniki obserwowane u pacjentów z tą mutacją w badaniu.

Problem ekonomiczny

W scenariuszu istniejącym, gdzie technologia jest obecnie stosowana, oszacowana populacja docelowa dla wszystkich terapii aktywnych w mukowiscydozie (rozważanych w niniejszej analizie) wynosi 956 osób. Po uwzględnieniu dodatkowych podgrup pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do terapii Kaftrio + Kalydeco, w przypadku rozszerzenia jej wskazań refundacyjnych, liczebność łącznej populacji docelowej wynosi 1 214 osób.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł 1 590 tys. zł w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się wielokrotnie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Stosowanie terapii ELX/TEZ/IVA+IVA w miejsce ważonego komparatora (SoC + TEZ/IVA + IVA + IVA) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł 1 709 tys. zł w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się wielokrotnie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przedstawił również porównanie populacji F/F i F/MF w wieku 6-11 lat w porównaniu do 12+ lat. Wykazano, że użyteczność kosztowa między obiema subpopulacjami jest zbliżona (różnica wyniosła 3,5-3,6%).

Główne argumenty decyzji

1. Stosowanie leku Kalydeco jest nieefektywne kosztowo.
2. Obciążenia płatnika publicznego są nieadekwatnie wysokie wobec skuteczności klinicznej leku.
3. Brak badań klinicznych wykazujących skuteczność wobec twardych punktów końcowych, takich jak przeżycie i odsetek transplantacji płuc.

4. Rada Przejrzystości zajęła negatywne stanowisko odnośnie do proponowanej technologii, w odniesieniu do innej grupy wiekowej. Aktualnie brak argumentów naukowych, wskazujących na konieczność zmiany tego stanowiska w odniesieniu do proponowanej grupy wiekowej.

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.4231.43.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Kaftrio (ivacaftorum + tezacaftorum + elexacaftorum) + Kalydeco (ivacaftorum) we wskazaniu: Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”; data ukończenia 17.11.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjenta/ekspertów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 113/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Trepulmix (treprostynil) w ramach
programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego
nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 1. Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550042,*
- 2. Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550059,*
- 3. Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550066,*

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest chorobą o złym rokowaniu znacznie pogarszającą jakość życia chorych. Chorzy ci są aktualnie leczeni w Polsce w ramach programu lekowego.

Trepulmix (TRE) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej według WHO oraz:

- z nieoperacyjnym przewlekłym CTEPH lub*
- trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w celu poprawy wydolności wysiłkowej.*

Aktualny problem decyzyjny polega na rozszerzeniu istniejącego programu lekowego w taki sposób, aby objąć refundacją treprostynilu (TRE) u pacjentów z IV klasą czynnościową wg NYHA/WHO oraz wprowadzić możliwość leczenia pacjentów z II/III klasą czynnościową wg NYHA/WHO kolejną linią leczenia po niepowodzeniu/nietolerancji zastosowania riociguatu (RIOG) w monoterapii.

Pacjenci z IV klasą czynnościową wg NYHA/WHO byliby docelowo leczeni schematem RIOCI+TRE; w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji na terapię TRE, pacjenci otrzymywaliby RIOCI w monoterapii; natomiast w przypadku przeciwwskazań do dołączenia RIOCI w ramach terapii skojarzonej (RIOCI+TRE) pacjenci otrzymywaliby TRE w monoterapii.

U pacjentów z II/III klasą czynnościową wg NYHA/WHO kolejną linią leczenia po niepowodzeniu zastosowania RIOCI w monoterapii byłaby terapia skojarzona RIOCI +TRE, w przypadku niewystarczającej skuteczności RIOCI w monoterapii stosowanego w leczeniu początkowym oraz monoterapia TRE, gdy nietolerowane jest leczenie RIOCI stosowane w leczeniu początkowym.

Dowody naukowe

Analiza kliniczna opiera się głównie na randomizowanym badaniu klinicznym Sadushi Kolic Lancet 2019 (badanie CTREPH), w którym porównano stosowanie TRE w wysokiej dawce z TRE w niskiej dawce. Wykazano w nim istotne statystycznie zwiększenie dystansu przebytego w teście 6-minutowego (6MWD) chodu w 24 tygodniu badania przy stosowaniu TRE (wysoka dawka) w porównaniu z TRE (niska dawka), średnia (SD): 45,4 (71,3) vs 3,8 (56,2); $p=0,00028$.

W otwartym badaniu Skoro-Sajer 2017 średni wzrost 6-MWD w grupie leczonej TRE wynosił 59 m (z 260 ± 111 m do 319 ± 117 m, $P<0.01$). Wykazano tam również poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących TRE w porównaniu z brakiem terapii (53% vs 16%; $p=0,02$).

W najnowszych wytycznych ESC/ERS 2022 wskazano, że treprostynil s.c. można rozważyć u pacjentów w III i IV klasie czynnościowej wg WHO z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po PEA [IIa, B]. W dokumencie wskazano także, że u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć połączenie stymulatora sGC (riocyguat)/PDE5i, ERA lub pozajelitowych analogów prostacykliny (treprostynil) [IIb, C].

Problem ekonomiczny

Terapia nie jest efektywna kosztowo. Oszacowany ICUR dla porównania z monoterapią riocyguatem wyniósł 1 765 335,95 PLN/QALY.

Po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji koszty z perspektywy wspólnej zwiększą się w kolejnych latach bez RSS o 31,2 mln PLN oraz 35 mln PLN.

Główne argumenty decyzji

- Brak efektywności kosztowej, wielokrotnie przekroczony ustawowy próg efektywności kosztowej,
- Znaczny wpływ na budżet płatnika,
- Brak wiarygodnych wyników badań naukowych wskazujących na przewagę nad innymi lekami stosowanymi w nadciśnieniu płucnym.

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.4231.32.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Trepulmix (treprostynil) w ramach programu lekowego: »Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)«”; data ukończenia 17.11.2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 114/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego
zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 1. Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021,*
- 2. Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 8054083019277,*
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Skyrizi (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. psoriatic arthritis, PA, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) jest przewlekłą immunologiczną chorobą zapalną stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniastych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby. Warto nadmienić, że produkt leczniczy Skyrizi (ryzankizumab) nie był przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. psoriatic arthritis, PA, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniastych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.

W trakcie oceny przeprowadzono analizę baz sprawozdawczo-rozliczeniowych, z których wynika, że diagnoza łuszczycy obejmująca łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów, którzy korzystali dodatkowo z refundacji aptecznej produktów leczniczych zawierających metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, cyklosporynę, azatioprynę i/lub chlorochinę, wyniosła łącznie 96 787 pacjentów, z których 30 446 zidentyfikowano w roku 2021.

Dowody naukowe

Wnioskodawca nie odnalazł badań umożliwiających bezpośrednio porównania ryzankizumabu z żadnym z aktywnych komparatorów. W AKL przedstawiono wyniki 2 badań RCT porównujących RIS z placebo KEEPSAKE 1 (publikacja Kristensen 2021), przeprowadzone w populacji nieleczonej biologicznie oraz KEAPsAKE 2 (publikacja Östör 2021) przeprowadzone w populacji wcześniej leczonej biologicznie.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących RIS z komparatorami, wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez wnioskodawcę. Dane NMA zaprezentowano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie dla podgrup chorych wcześniej leczonych (biologic-experienced) i nieleczonych (biologic-naïve) biologicznie.

Zgodnie z wynikami badań KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE 2 ryzankizumab okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie ACR20/50/70, odsetka pacjentów z PASI 90, minimalnej aktywności choroby oraz parametrów dotyczących jakości życia.

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA 2022) w zakresie skuteczności klinicznej dla terapii będących komparatorami dla RIS zaprezentowano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie, dla podgrup chorych wcześniej leczonych (biologic-experienced) i nieleczonych (biologic-naïve) biologicznie.

Zgodnie z wynikami NMA RIS w dawce 150 mg podawany w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 12 tygodni okazał się IS lepszy niż adalimumab i etanercept w zakresie PASI 75/90/100 (75 procentowa/90-procentowa oraz 100-procentowa redukcja zmian skórnych po zastosowanym leczeniu) w populacji chorych biologic-naïve.

Ryzankinumab okazał się IS gorszy niż adalimumab i sekukinumab w dawce 300 mg w zakresie ACR20/50/70 w populacji chorych biologic-naïve, a także IS gorszy niż IKS, CER oraz GOL w zakresie wyniku HAQ-DI w populacji chorych biologic-naïve. Dla punktu końcowego PsARC nie odnotowano IS różnic pomiędzy ryzankinumabem, a analizowanymi komparatorami.

Odnaleziono 6 rekomendacji, wśród których trzy były pozytywne (G-BA 2022, HAS 2022, SMC 2022). Należy jednak podkreślić, że w dokumencie przygotowanym przez G-BA 2022 nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania ryzankizumabu. Jedna negatywna rekomendacja irlandzka (NCPE 2022) wynikała z zaproponowanej ceny leku. Pozostałe rekomendacje

refundacyjne były pozytywne warunkowo (NICE 2022, PBAC 2022) biorąc pod uwagę schemat wcześniejszego leczenia i charakterystykę choroby oraz konieczność minimalizacji kosztów.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na konieczność uwzględnienia wszystkich współistniejących chorób oraz stanu pacjenta podczas dobierania terapii. Najważniejsze jest wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia NLPZ, kLMPCCh i/lub podawanie miejscowych zastrzyków lub ogólnoustrojowych GKS. W przypadku niepowodzenia (lub przeciwwskazań do stosowania) tych terapii należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi. Większość wytycznych wskazuje następującą kolejność stosowania terapii biologicznych: inhibitor TNF, inny inhibitor TNF (jeśli pierwszy był nieskuteczny; jeśli wystąpiły działania niepożądane lub toksyczność należy od razu zmienić lek), inne leki. Na tę kolejność mogą wpływać choroby współistniejące, dlatego też leczenie ŁZS jest mocno zindywidualizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Eksperti wskazują, że ŁZS jest bardzo heterogenną chorobą wymagającą indywidualnego doboru leków dostosowanych do poszczególnego pacjenta. Heterogenność choroby oraz liczne schorzenia współistniejące wymagają stosowania leków o różnych mechanizmach działania, gdyż skuteczność najtańszej grupy leków (inhibitory TNF-alfa) jest stwierdzana tylko u około 30-50% chorych a po nieskuteczności dwóch leków z tej grupy wymagana jest zmiana leczenia na lek o innym mechanizmie działania. Aktualnie nie są refundowane żadne leki działające na kluczowe w tej chorobie cytokiny prozapalne takie jak IL12/23 i IL-23.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ryzankizumabu w miejsce większości leków z programu B.35 jest droższe o 12-34 tys. zł bez uwzględniania RSS.

Objęcie refundacją produktu Skyrizi w ramach programu lekowego B.35, spowoduje wzrost wydatków w wariantcie uwzględniającym propozycję instrumentu podziału ryzyka o 140 tys. zł i 749 tys. zł odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę ocenianej technologii, wynosi 3,07 mln zł oraz 9,98 mln zł.

Wskazać należy, że wnioskodawca przeprowadził analizę wyłącznie odnoszącą się do programu lekowego, pominięto koszty generowane przez populację pacjentów, z pewnych bliżej nieokreślonych przyczyn niekwalifikowanych do leczenia w ramach programu. Nie odnaleziono informacji na temat możliwości przejęcia populacji dotychczas nie włączanej do leczenia w ramach programu, należy również wskazać, że nie posłużono się innym, alternatywnym źródłem danych. Model wnioskodawcy nie uwzględnił analizy

kolejnych linii leczenia, nie odnaleziono również przyczyny nie podjęcia przez wnioskodawcę próby ustalenia modelu leczenia ŁZS w warunkach polskich.

Główne argumenty decyzji

- *wśród 6 odnalezionych rekomendacji, trzy były pozytywne (G-BA 2022, HAS 2022, SMC 2022). W dokumencie przygotowanym przez G-BA 2022 nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania ryzankizumabu,*
- *brak badań RCT dowodzących wyższości ryzankizumabu nad refundowanymi komparatorami,*
- *objęcie refundacją produktu Skyrizi w ramach programu lekowego B.35, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego,*
- *nieuwzględnienie przez wnioskodawcę analizy kolejnych linii leczenia,*
- *niepodjęcie przez wnioskodawcę próby ustalenia modelu leczenia ŁZS w warunkach polskich.*

Uwaga Rady

Refundowanie omawianej technologii może być rozpatrywane w przypadku zaproponowania ceny poniżej ceny adalimumabu.

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.4231.40.2022 „Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”; data ukończenia 17.11.2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 115/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu
lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy
plackowatej (ICD-10: L40.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 1. Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021,*
- 2. Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 8054083019277,*

w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znaczącego, wielokrotnie obniżającego cenę, pogłębienia mechanizmu dzielenia ryzyka.

W związku z poszerzeniem grupy docelowej zasadnym wydaje się zweryfikowanie mechanizmu dzielenia ryzyka tak, aby terapia była bardziej konkurencyjna cenowo.

Rada stoi na stanowisku, iż przedłużenie terapii powinno być na podstawie utrzymujących się pozytywnych efektów leczenia, potwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej:

- całkowite zniesienie ograniczeń czasowych stosowania leczenia biologicznego nie jest zasadnym podejściem w kontekście zabezpieczenia wydatków płatnika publicznego przy jednoczesnej maksymalizacji efekty zdrowotnego w populacji. Aktualnie ocena adekwatnej odpowiedzi proponowana jest wyłącznie raz, po 4 miesiącach terapii, z kolei wyłączenie pacjenta po tej ocenie możliwe jest w przypadku podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia;*
- zasadnym byłoby wprowadzenie cyklicznej oceny oraz rozważenie pogłębienia definicji odpowiedzi na leczenie.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy pacjentów z umiarkowaną postacią, co przekłada się na modyfikację głównego kryterium włączenia poprzez wpisanie ryzankizumabu do grupy produktów określonych przez podpunkt 2 litery b punktu 1 kryteriów. Ponadto przedmiotem wniosku jest całkowite zniesienie ograniczeń czasowych stosowania leczenia tym lekiem. Warto nadmienić, iż produkt leczniczy Skyrizi był oceniany w Agencji w 2019 r. Zarówno Radę Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji - rekomendowano refundację w leczeniu łuszczycy plackowatej u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

Dowody naukowe

Wyniki bezpośredniego porównania ryzankizumabu z adalimumabem pochodzące z badania IMMvent wskazują, że ryzankizumab był IS lepszy niż adalimumab w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- dotyczących odpowiedzi na leczenie: uzyskanie PASI 90/ PASI 100/ PASI 75,
- dotyczących aktywności choroby: uzyskanie wyniku sPGA równego 0 lub 1, uzyskanie wyniku sPGA równego 0,
- dotyczących jakości życia: uzyskanie wyniku 0 lub 1 w skali DLQI.

Wyniki porównania pośredniego ryzankizumabu z adalimumabem, etanerceptem, tyltrakizumabem infliksymabem oraz certolizumabem w okresie obserwacji wynoszącym 8-24 tyg. pochodzące z wysokiej jakości przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Sbidian 2022 wskazują na:

- porównywalną skuteczność ryzankizumabu i infliksymabu oraz IS większą skuteczność ryzankizumabu niż certolizumabu, adalimumabu oraz etanerceptu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (uzyskanie PASI 90, PASI 75, wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 oraz poprawa jakości życia),
- IS większą skuteczność ryzankizumabu niż tyltrakizumabu w zakresie uzyskania PASI 90, PASI 75, wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 oraz porównywalną skuteczność ryzankizumabu i tyltrakizumabu w zakresie poprawy jakości życia.

Wyniki porównania pośredniego ryzankizumabu z adalimumabem oraz etanerceptem w okresie obserwacji wynoszącym 48-56 tyg. pochodzące z przeglądu systematycznego bardzo niskiej jakości Armstrong 2022 wskazują na IS przewagę ryzankizumabu nad adalimumabem i etanerceptem w zakresie uzyskania PASI 90 oraz PASI 100.

Wyniki trzech jednoramiennych badań obserwacyjnych (Gkalpakiotis 2021, Caldarola 2022, Gargiulo 2022) wskazują, iż efekt leczniczy ryzankizumabu narastał w czasie – odsetki pacjentów uzyskujących PASI 75/90/100 były wyższe

w 52 tygodniu niż w 16 tygodniu obserwacji, jakość życia również ulegała poprawie w czasie trwania obserwacji.

Wyniki w zakresie długoterminowej skuteczności klinicznej pochodzące z badania LIMMitles, obejmujące okres czasu 172 tyg. wskazują, iż skuteczność kliniczna ryzankizumabu utrzymywała się w czasie trwania terapii także w podgrupach chorych z umiarkowaną postacią łuszczycy (początkowy wynik w skali PASI ≤ 18 , początkowy wynik w skali sPGA = 3) w zakresie PASI 90 oraz PASI 100.

Problem ekonomiczny

Łuszczycą jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Łuszczycą zwyczajną (plackowatą) występuje najczęściej (dotyczy nawet 90% chorych). Typowe dla niej zmiany są wypukłe, okrągłe lub owalne, pokryte łuską, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry, zlokalizowane na nogach, ramionach, kolanach i łokciach, plecach, głowie, rzadziej na twarzy, dłoniach, stopach czy brzuchu.

Analitycy Agencji przeprowadzili analizę baz sprawozdawczo-rozliczeniowych, w której wykazano, że pacjentów z diagnozą łuszczycy obejmującej łuszczycę plackowatą, którzy korzystali z refundacji produktów leczniczych zawierających metotreksat i cyklosporynę oraz z leczenia w ramach programu lekowego B.47, zidentyfikowano łącznie 82 248. Z których 32 637 pacjentów diagnozowano i leczono w roku 2021.

Wyniki przedstawionej analizy efektywności kosztowej wskazują na brak efektywności kosztowej ryzankizumabu względem interwencji refundowanych w łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, infliksymab, tyltrakizumab) - oszacowane wartości ICUR znacznie powyżej progu opłacalności.

Objęcie refundacją produktu Skyrizi w ramach programu lekowego B.47, spowoduje wzrost wydatków w pierwszym i kolejnym roku refundacji.

Główne argumenty decyzji

Polskie wytyczne PTD z 2020 r. zalecają zastosowanie leków ogólnoustrojowych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, a leczenie miejscowe traktowane jest jedynie wspomagająco. Wytyczne PTD odnoszą się również do czasu terapii, zalecając jej kontynuowanie w celu uzyskania długotrwałej kontroli choroby, pod warunkiem, że u chorego nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych leczenia.

Europejskie wytyczne EuroGuiDerm 2022 zalecają włączenie terapii ogólnoustrojowej u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. W łuszczycy pospolitej o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim leki pierwszego wyboru to: acytreina, cyklosporyna, metotreksat, fumarany. W przypadku gdy powyższe leki są nieskuteczne, źle tolerowane lub istnieją przeciwwskazania

do ich zastosowania, poleca się jako leczenie pierwszej linii: adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tyldrakizumab, a jako leczenie drugiej linii: apremilast, etanercept, infliksymab, ustekinumab.

Lek wymieniany jest w części wytycznych poświęconych terapii łuszczycy jako opcja terapeutyczna w III linii terapii, w przypadku braku odpowiedzi na inne interwencje ogólne.

Uwagi Rady

- *Wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnych wyników badań klinicznych we wnioskowanej populacji,*
- *Cena leku jest w sposób nieuzasadniony wyższa niż ceny innych leków biologicznych, stosowanych u pacjentów z łuszczycą umiarkowaną,*
- *Rozszerzenie stosowania leku na populację o umiarkowanym nasileniu łuszczycy zwiększy dochód firmy i należałoby oczekiwać zdecydowanego zmniejszenia ceny.*

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.4231.41.2022 „Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”; data ukończenia 17.11.2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 116/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu
lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub
nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 1. Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 120 kaps., kod GTIN: 05909991195144,*
- 2. Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011,*
- 3. Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028,*
- 4. Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035,*
- 5. Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042,*

w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uznaje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i proponuje jego pogłębienie co najmniej do poziomu gwarantującego efektywność kosztową leczenia.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) jest rzadkim i agresywnym podtypem chłoniaka nieziarniczego, stanowiącym 3–10% chłoniaków nie-Hodgkina. Niemal dwukrotnie częściej występuje u mężczyzn, z medianą wieku zachorowania około 60 lat. U większości pacjentów w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień klinicznego zaawansowania choroby. Mediana przeżycia całkowitego wynosi 3–5 lat.

Produkt leczniczy Imbruvica jest zarejestrowany m.in. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Produkt ten jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem”.

Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica w ramach programu lekowego był już przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka. W 2017 r. wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji, ze wskazaniem na ograniczenia dowodów naukowych i konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. W 2018 r. dokonano aktualizacji tej oceny – Rada Przejrzystości uznała za zasadną zmianę uprzedniego stanowiska w oparciu o aktualnie dostępne dowody, pod warunkiem zaproponowania RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej, natomiast w opinii Prezesa podtrzymano negatywne stanowisko. Z kolei w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wydane zostały w 2019 r. pozytywne stanowiska Rady oraz opinie Prezesa w odniesieniu do stosowania leku w chłoniaku z komórek płaszczka w kodach ICD-10: C83.8 oraz C85.7.

Przyjęto, że komparatorem dla ibrutynibu jest terapia standardowa uwzględniająca lenalidomid. Terapia standardowa obejmuje różne schematy chemioterapii, zarówno monoterapii, jak i politerapii, refundowane w ramach katalogu chemioterapii.

Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranym komparatorem, tj. terapią standardową. Przeprowadzono porównanie pośrednie z terapią standardową poprzez wspólną grupę referencyjną, czyli temsirolimus, wykorzystując pierwotne badania RCT: RAY (Dreyling 2016 dla głównej zaślepionej fazy badania oraz Rule 2018 dla otwartej fazy przedłużonej) porównujące ibrutynib i temsirolimus, a także Hess 2009 porównujące temsirolimus z terapią standardową. Wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (PFS) podczas leczenia ibrutynibem w porównaniu z terapią standardową zarówno w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, jak i badaczy. W czasie analizy końcowej porównanie skuteczności ibrutynibu i terapii standardowej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wskazało na przewagę ibrutynibu nad leczeniem standardowym (30,3 mies. vs 23,5 mies.). Nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej ibrutynibem, natomiast w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca. Uzyskano istotny statystycznie wzrost szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas stosowania ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową – 61,00 (95% CI 7,78; 478,31) dla mediany 37,7 mies., a także istotny statystycznie wzrost

szansy na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie – 49,67 (95% CI 2,74; 901,59) dla mediany 38,7 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i terapią standardową w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

W oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny zidentyfikowano ponadto 11 badań retrospektywnych dotyczących efektywności rzeczywistej ibrutynibu, a także publikacje przedstawiające zbiorczą analizę wyników stosowania tego leku.

Problem ekonomiczny

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano wnioskowany produkt z terapią standardową w horyzoncie dożywotnim. W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności.

Porównanie pośrednie wiąże się jednak z ograniczeniami, wynikającymi przede wszystkim z różnic w charakterystykach populacji na korzyść ibrutynibu względem monochemioterapii, co może prowadzić do zawyżenia różnic efektów klinicznych na korzyść tego produktu.

Wnioskodawca nie przeanalizował wpływu przyjęcia alternatywnego współczynnika HR zarówno w przypadku PFS, jak i OS na wyniki analizy, w związku z czym zbadano niepewności z tym związane. W wariancie alternatywnym uwzględniającym HR uzyskane w oparciu o dane z badania RAY w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS oszacowany ICUR jest powyżej progu opłacalności. Przyjęcie alternatywnych odsetków wiązało się z 35% wzrostem ICUR względem scenariusza podstawowego.

Objęcie refundacją leku Imbruvica w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

- Najnowsze wytyczne (NCCN 2022, DGHO 2021, AHS 2021, SITC 2020, BSH 2018/2022) wymieniają wśród preferowanych schematów II linii leczenia inhibitory kinazy Brutona, w tym ibrutynib. Wybór leczenia II linii uwarunkowany jest schematem leczenia pierwszej linii, stanem zdrowia, stadium choroby, wiekiem oraz stanem sprawności pacjenta. Wytyczne amerykańskie ASCO 2022 wskazują, że terapia inhibitorami BTK, w tym ibrutynibem, jest uważana za najbardziej obiecującą w leczeniu nawrotowego MCL, a wcześniejsze włączenie ibrutynibu (w drugiej linii leczenia w porównaniu z późniejszymi liniami) wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie. Rekomendacje europejskie ESCO 2017 wskazują, że ibrutynib jest najskuteczniejszym lekiem u pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną spośród dostępnych terapii celowanych. Wytyczne niemieckie DGHO

2021 podkreślają, że ibrutynib jest skuteczniejszy od ponownej chemioterapii, szczególnie w przypadku wczesnego nawrotu choroby;

- Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych jest pozytywna lub warunkowo pozytywna, a produkt leczniczy jest refundowany w blisko połowie państw UE i EFTA, w tym w krajach o PKB zbliżonym do Polski;*
- Brak jest badań umożliwiających bezpośrednio porównanie ibrutynibu z terapią standardową, a jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsirolimusem, który nie jest refundowany w Polsce. Wnioskowanie w oparciu o porównanie pośrednie niesie zaś ograniczenia wynikające z heterogeniczności dostępnych badań. Jednocześnie wyniki dotyczące skuteczności stosowania ibrutynibu uzyskane z badań efektywności rzeczywistej są zbliżone do uzyskanych w badaniu RAY;*
- Brak jest spójności w zakresie wyboru komparatorów pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną i analizą wpływu na budżet. Dane dotyczące skuteczności klinicznej komparatora uzyskano w oparciu o porównanie pośrednie IBR vs monochemioterapia, natomiast w pozostałych częściach analizy wnioskowaną technologię porównano z terapią standardową, tj. ze schematem mieszanym składającym się z schematów złożonych chemioterapii oraz monoterapii. W świetle analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo, że interwencja będzie efektywna kosztowo, jest umiarkowane;*
- Zbiorcze analizy długoterminowych wyników leczenia (np. Dreyling 2022) wskazują na wyższe korzyści ze stosowania ibrutynibu w grupie chorych po jednej linii leczenia, dlatego w ocenie Rady należy wziąć pod uwagę możliwość zawężenia populacji biorącej udział w programie poprzez sformułowanie odpowiedniego kryterium włączenia.*

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.4231.42.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7)”; data ukończenia 16.11.2022 r.