



BP.401.6.2023.AG

**Protokół nr 6/2023
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 6 lutego 2023 roku
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:06

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

1. Anna Gręziak
2. Tomasz Hryniewiecki
3. Maciej Karaszewski
4. Dorota Kilańska
5. Marcin Lipowski
6. Adam Maciejczyk
7. Tomasz Pasierski
8. Tomasz Romańczyk
9. Monika Urbaniak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Kyprolis (carfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Findarts Duo (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności objęcia refundacją leków Xiaflex/Xiapex (collagenase clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi.
5. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Program polityki zdrowotnej wynikający z potrzeb zdrowotnych i stanu zdrowia mieszkańców gminy Sztutowo pn. »Zdrowie ma przyszłość«”,
 - 2) „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego - in vitro dla mieszkańców miasta Olsztyna w latach 2023-2024”.
6. Zakończenie posiedzenia.

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

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

Ad 2. Analitik Agencji podsumował raport dot. leku Kyprolis (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0).

Rada wysłuchała stanowiska eksperta.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski i Tomasz Romańczyk.

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

Prowadzący posiedzenie podjął decyzję o braku zakresień w stanowisku Rady.

Ad 3. Analitik Agencji streścił raport dot. leku Findarts Duo (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczolę krokowego.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Hryniewiecki, Marcin Lipowski i Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Prowadzący posiedzenie podjął decyzję o zakreszeniach w stanowisku Rady.

Ad 4. Analitik Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dot. zasadności objęcia refundacją leków Xiaflex/Xiapex (import docelowy) we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Tomasz Pasierski, Tomasz Hryniewiecki, Anna Gręziak i Maciej Karaszewski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dalszej części dyskusji głos zabrali Tomasz Pasierski i Tomasz Romańczyk.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. 1) Analitik Agencji omówił program polityki zdrowotnej z zakresu potrzeb zdrowotnych i stanu zdrowia mieszkańców gminy Sztutowo pn. »Zdrowie ma przyszłość«

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Dorota Kilańska, Tomasz Romańczyk i Tomasz Pasierski.

Projekt opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W dalszej części dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Dorota Kilańska, Maciej Karaszewski i Tomasz Hryniewiecki.

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

2) Analitik Agencji omówił program polityki zdrowotnej dla mieszkańców miasta Olsztyn w latach 2023-2024 z zakresu leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego - in vitro.

Projekt opinii Rady przedstawiła Monika Urbaniak.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosów „za” przy 2 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 6. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:00



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 14/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku
w sprawie oceny leku Kyprolis (carfilzomibum) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego
(ICD- 10: C90.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Kyprolis (carfilzomibum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463,*
- *Kyprolis (carfilzomibum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470,*
- *Kyprolis (carfilzomibum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991256388,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zgłasza uwagę do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:

- *z uwagi na znaczny wpływ na budżet wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Kyprolis (karfilzomib) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku.*

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytoowy, PCM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową, charakteryzującą się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5%

chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż. W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych, jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania. Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, 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 wynosi około 5-7 lat. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku.

Oceniany lek miałby znaleźć się w istniejącej grupie limitowej (1187.0, Karfilzomib), zaproponowano dla niego RSS.

Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w 2018 i 2019 r., był dwukrotnie przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu i uzyskał w 2019 roku pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji (nr w BIP AOTMiT 166/2019)

Opisywany w analizie schemat KRd jest już finansowany ze środków publicznych u części pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, natomiast aktualnie wnioskowane jest rozszerzenie refundowanych wskazań o dodatkowe subpopulacje.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy włączono 1 badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd względem Rd w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. W ramach porównania KRd vs DVd przedstawiono wyniki analizy MAIC. Natomiast w ramach bezpośredniego porównania KRd ze schematem Kd przedstawiono dostępne dane pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Jedyne informacje dotyczące porównania KRd z Pd zaczerpnięto z odnalezionych przeglądów systematycznych Maiese 2018 i Schmitz 2018. Nie przedstawiono żadnego porównania wnioskowanej technologii z jednym ze wskazanych komparatorów: PVd.

Porównania bezpośrednio KRd vs Rd w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie: PFS, OS, czasu do kolejnej terapii, odpowiedzi na leczenie (ORR, odpowiedź całkowita lub lepsza, rygorystyczna odpowiedź całkowita, odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, choroba stabilna lub progresja choroby

i częstość korzyści klinicznej) oraz ogólnej jakości życia mierzonej wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Wyniki porównania wnioskowanej technologii ze schematem DVd przedstawiono wyłącznie w zakresie oceny skuteczności. Wyniki analizy MAIC wskazywały, iż ryzyko progresji choroby było mniejsze u pacjentów stosujących KRd w porównaniu do grupy otrzymującej DVd. Jednakże różnice były istotne statystycznie tylko w populacji ogólnej (ITT), natomiast w populacji pacjentów leczonych w ramach 2 linii: różnice między porównywanymi terapiami (KRd vs DVd) nie osiągnęły istotności statystycznej. W zakresie oceny OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic między KRd a DVd.

W badaniu Kawaji-Kanayama 2022 wykazano, że u pacjentów stosujących KRd ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów otrzymujących terapię Kd. W zakresie ryzyka wystąpienia progresji i odpowiedzi na leczenie w badaniach Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022 i Steinmetz 2020 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między KRd i Kd. Natomiast w badaniu Steinmetz 2020 wykazano, że prawdopodobieństwo osiągnięcia VGPR było istotnie większe podczas terapii KRd niż Kd, a częstość występowania PR była istotnie statystycznie niższa w grupie KRd w porównaniu z Kd.

W przeglądzie Maiese 2018 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść KRd względem Pd w zakresie PFS + TTP i ORR, z wyjątkiem oceny PFS + TTP dla zestawienia KRd vs Pd podawanym w 28-dniowym cyklu. W przeglądzie Schmitz 2018 również stwierdzono istotne statystycznie różnice w PFS na korzyść KRd względem Pd.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ASPIRE, w okresie obserwacji 32,3-31,5 mies. (odpowiednio dla KRd i Rd) zmarło po 27 pacjentów w porównywanym grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania KRd vs Rd w zakresie częstości występowania zgonów ogółem ani zgonów związanych z leczeniem, w przebiegu: zawału serca, niewydolności serca czy w przebiegu posocznicy.

Nie przedstawiono porównania bezpieczeństwa schematów KRd i DVd.

W badaniach skuteczności praktycznej dotyczących KRd, wykazano, iż do najczęściej raportowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia, w zależności od badania, należały: niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość, a spośród niehematologicznych: nadciśnienie, gorączka i zmęczenie.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór

sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta.

Wytyczne polskie i międzynarodowe rekomendują schemat KRd (skojarzenie karfilzomibu z lenalidomidem i deksametazonem) w leczeniu pierwszej wznowy/progresji u chorych na szpiczaka plazmocytozy (PGSz 2023, PTOK 2020, NCCN 2023, NICE 2022, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2022).

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Rd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, dla porównania KRd vs Rd, jedynie w przypadku uwzględnienia RSS jest poniżej progu opłacalności.

Stosowanie schematu KRd w miejsce schematu DVd jest tańsze i skuteczniejsze. Stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Kd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, dla porównania KRd vs Kd, jest poniżej progu opłacalności. Największym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepełny zakres wybranych komparatorów - nie uwzględniono jako komparatorów schematów PVd oraz Pd.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wykonano z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi. Wydatki te, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniosą: 613 tys. PLN w I roku i 2,58 mln PLN w II roku refundacji.

Głównym ograniczeniem analizy jest zakres komparatorów z jakim dokonano porównania - nie uwzględniono w ocenie schematów PVd oraz Pd.

Główne argumenty decyzji

- udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem leku Kyprolis (karfilzomib),
- efektywność kosztowa.

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. 2555, z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.63.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)«”; data ukończenia 26.01.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 15/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku
w sprawie oceny leku Findarts Duo (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Findarts Duo (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 90, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438746,
 - Findarts Duo, (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30, kaps. w butelce, kod GTIN: 05909991438715,
- we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Obraz kliniczny łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH) jest skutkiem rozwoju trzech odmiennych procesów patologicznych: 1) powiększenia gruczołu krokowego, 2) wzmożonego napięcia mięśni gruczołaka, cewki moczowej oraz szyi pęcherza (ang. benign prostatic obstruction, BPO) oraz 3) dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms, LUTS), jak m.in. częstomocz, uczucie nagłego parcia na pęcherz, wydłużenie czasu mikcji. Zastój moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych sprzyja rozwojowi zakażeń układu moczowego, powstaniu kamicy pęcherza moczowego, kamicy nerkowej, a w końcowej fazie choroby może prowadzić do niewydolności nerek.

Produkt Findarts Duo zawiera połączenie dwóch substancji czynnych: dutasterydu - podwójnego inhibitora 5-alfa-reduktazy (5ARI) oraz tamsulozyny chlorowodoru - antagonisty receptorów adrenergicznych α_{1a} i α_{1d} . Obie substancje mają komplementarny mechanizm działania - łagodzą objawy BPH, zwiększają przepływ cewkowy oraz zmniejszają ryzyko ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia chirurgicznego choroby. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Findarts Duo.

Terapia skojarzona - inhibitorami 5-alfa-reduktazy i antagonistami receptorów adrenergicznych α_1 - w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów BPH jest rekomendowana w najnowszych wytycznych klinicznych (polskich PTU-EZ 2019, europejskich EAU 2022 oraz amerykańskich AUA 2021).

Obecnie we wnioskowanym wskazaniu są już finansowane ze środków publicznych: dutasteryd (DUT) i tamsulozyna (TAM), ale w osobnych produktach. Technologia lekowa Findarts Duo (DUT+TAM) będzie umożliwiała leczenie za pomocą jednej kapsułki w przypadku: wprowadzenia terapii skojarzonej (u pacjentów nieodpowiadających na leczenie DUT lub TAM stosowanych w monoterapii) lub zastąpienia już stosowanej terapii dwulekowej (leczenia skojarzonego DUT i TAM).

Produkt Findarts Duo nie był dotychczas przedmiotem opinii Rady Przejrzystości.

Dowody naukowe

Kliniczna analiza skuteczności i bezpieczeństwa opiera się przede wszystkim na wynikach badania CombAT. Było to wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, prowadzone w grupach równoległych, 4 letnie badanie kliniczne, w którym oceniano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę ($n=1623$) i tamsulozyny w dawce 0,4 mg/dobę ($n=1611$) w monoterapii lub w terapii skojarzonej ($n=1610$) u mężczyzn z umiarkowanym i ciężkim stopniem nasilenia objawów BPH. W wyniku analizy skojarzenia TAM i DUT w postaci oddzielnych tabletek w porównaniu do monoterapii zarówno TAM, jak i DUT odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT na korzyść grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych m.in. w zakresie: zmiany wartości uzyskanych w międzynarodowej skali objawów prostaty (IPSS), występowania ostrego zatrzymania moczu lub operacji związanej z BPH, zmiany wartości szczytowego natężenia przepływu moczu (Q_{max}) i występowania progresji klinicznej.

W analizie bezpieczeństwa stwierdzono, że jakiegokolwiek AEs związane z leczeniem występowały istotnie częściej w grupie ter. skojarzonej DUT+TAM w porównaniu do monoterapii DUT lub TAM po 48 miesiącach leczenia. Występowanie jakiegokolwiek SAEs obserwowano istotnie częściej w grupie terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii TAM po 48 miesiącach leczenia (OR: $p=0,0371$, RD: $p=0,0368$), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do monoterapii DUT. Terapia skojarzona DUT+TAM prowadziła także do istotnie częstszych AEs związanych z funkcjami seksualnymi w porównaniu do monoterapii DUT lub TAM.

Wg ChPL Findarts Duo, najczęściej występującymi AEs związanymi z lekiem były: zawroty głowy, impotencja i zmniejszenie libido.

W 2010 roku został dopuszczony do obrotu produkt leczniczy Duodart o składzie analogicznym do wnioskowanego. Był to pierwszy lek złożony zawierający połączenie dutasterydu z tamsulozyną w jednej kapsułce. Podstawą rejestracji tego produktu były porównawcze, farmakokinetyczne badania biodostępności, w których wykazano biorównoważność pomiędzy dutasterydem-tamsulozyną w jednej kapsułce i jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach. Po upływie okresu wyłączności danych przysługującego lekom innowacyjnym, od 2019 roku zaczęły wchodzić na rynek liczne produkty generyczne. Obecnie w Polsce dopuszczono do obrotu piętnaście takich leków jednym z nich jest wnioskowany Findarts Duo.

Problem ekonomiczny

Według danych NFZ, liczba pacjentów stosujących jednocześnie dutasteryd i tamsulozynę (terapia skojarzona) w roku 2021 wyniosła 34 784, a koszt refundacji tych substancji zbliżył się do 11 mln PLN.

W analizie minimalizacji kosztów Wnioskodawca oszacował, że z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej, stosowanie Findarts Duo w miejsce preparatów dutasterydu i tamsulozyny podawanych oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym jest tańsze.

Według Wnioskodawcy refundacja produktu leczniczego Findarts Duo w populacji wnioskowanej przyniesie z perspektywy NFZ oszczędności budżetowe w pierwszym, jak i w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej. Ponadto, miesięczne dopłaty pacjentów do terapii Findarts Duo ulegną redukcji.

Według oszacowań Agencji, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Findarts Duo,

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne trzech agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia (HAS 2016, HAS 2012, PBAC 2010, SMC 2010) dotyczące produktu leczniczego referencyjnego Duodart/Combodart zawierającego dutasteryd i tamsulozynę we wskazaniu będącym przedmiotem bieżącej oceny.

Główne argumenty decyzji

- Skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania dutasterydu z tamsulozyną potwierdzone w międzynarodowym badaniu CombAT.

- *Połączenie dutasteredu z tamsulozyną w jednej kapsułce, co powinno wpływać na wyższy compliance i lepsze wyniki leczenia.*
- *Efektywność kosztowa.*

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. 2555, z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.10.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Findarts Duo (dutasteryd + tamsulozyna) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego”; data ukończenia 26 stycznia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 16/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum)
we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej
po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem,
deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfilingą,
inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfilingą, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroba Peyroniego (PD, ang. Peyronie's disease, ICD-10: N48.6) zgodnie z definicją opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne charakteryzuje się zwłóknieniem błony białawej (tunica albuginea) prącia, któremu mogą towarzyszyć ból, deformacje, zaburzenia erekcji, znacznie obniżających jakość życia. Dane epidemiologiczne na temat choroby Peyroniego są ograniczone. Dane europejskie wskazują, że występowanie choroby określa się na 0,4-20,3% mężczyzn w populacji ogólnej i częściej dotyka osób z zaburzeniami erekcji oraz diabetyków. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla populacji Polski. Charakterystyczny wiek pacjentów z chorobą Peyroniego to 50-60 lat. Zdarzają się przypadki występowania choroby u młodszych mężczyzn (< 40 r.ż.), jednak z mniejszą częstością niż u mężczyzn starszych (1,5% vs 16,9%).

Wniosek dotyczy kontynuacja leczenia dla indywidualnego pacjenta, we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfilingą, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi.

Xiaflex jest nazwą handlową funkcjonującą głównie na rynku amerykańskim, natomiast nazwa handlowa Xiapex funkcjonuje na rynku europejskim. Produkt leczniczy Xiaflex nie jest aktualnie zarejestrowany w EMA, posiada on natomiast rejestracje w FDA. Natomiast produkt Xiapex aktualnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE).

W dokumencie EMA z dnia 24 lutego 2020 r. wskazano, że 05.12.2019 r. Komisja Europejska wycofała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) na terenie UE. Decyzja obowiązuje od 01.03.2020 r. Wycofanie produktu nastąpiło na wniosek podmiotu odpowiedzialnego (Swedish Orphan Biovitrum AB), który podjął decyzję o trwałym zaprzestaniu wprowadzania w/w produktu do obrotu z powodów handlowych.

Dowody naukowe

Analiza dotyczy aktualizacji danych przedstawionych w raporcie z 2020 roku (OT.4311.17.2020 (nr zlecenia w BIP 231/2020). W poprzednim raporcie przedstawiono wytyczne kliniczne 4 towarzystw (American Urological Association z 2015 r., Canadian Urological Association z 2018 r., Brazilian Medical Association z 2018 r., European Association of Urology z 2020r.) oraz jednego zespołu ekspertów (International Consultation on Sexual Medicine, z 2016 r.). Kolagenaza clostridium histolyticum została wymieniona we wszystkich odnalezionych wytycznych jako terapia wykazująca korzyści w postępowaniu z chorobą Peyroniego. Między innymi najnowsze, europejskie wytyczne z 2020 r. (EAU 2020) wskazały, że podawanie dożyłkowe kolagenazy clostridium histolyticum jest związane z istotnym zmniejszeniem skrzywienia prącia, średnicy i długości płytki włóknistej u pacjentów. W wytycznych wskazano, że grupę pacjentów, która może najbardziej skorzystać z w/w terapii, stanowią pacjenci ze stabilną chorobą i krzywizną prącia wynoszącą >30° (EAU 2020, CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015) do < 90° (CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015). Ponadto, większość wytycznych zgodnie wskazuje dwie inne terapie, jakie można stosować w leczeniu choroby Peyroniego: podanie dożyłkowe interferonu alfa-2b (wszystkie wytyczne) oraz werapamilu (CUA 2018, BMA 2018, ICSM 2016, AUA 2015). W ocenie kwasu hialuronowego wytyczne nie są jednoznaczne. Rekomendacje brazylijskie z 2018 r. wskazały na możliwość jego zastosowania w leczeniu choroby Peyroniego, natomiast wytyczne europejskie z 2020 r. i kanadyjskie z 2018 r. podkreśliły, że ilość i siła dowodów na jego skuteczność jest niewystarczająca, by wydać zalecenie do jego stosowania.

W odnalezionych aktualnych wytycznych (EAU 2022) wskazano, że podawanie dożyłkowe kolagenazy clostridium histolyticum jest związane z istotnym zmniejszeniem skrzywienia prącia, średnicy i długości płytki włóknistej

u pacjentów ze stabilną chorobą Peyroniego. W wytycznych wskazano, że podanie interferonu alfa-2b do płytki Peyroniego może być zaproponowane pacjentom z ustabilizowaną krzywizną ($>30^\circ$), u których zabieg ten będzie minimalnie inwazyjny. Należy jednak zaznaczyć, że zalecenia te oparte są na dowodach niższej (niż w przypadku CCH) jakości, a także iż terapia interferonem alfa-2b jest leczeniem off-label. Ponadto interferon alfa-2b jak i kolagenaza *clostridium histolyticum* obecnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że wg ww wytycznych nie należy proponować leczenia falą uderzeniową (ESWT) w celu poprawy krzywizny prącia i redukcji wielkości płytki włóknistej. [siła rekomendacji: silna], co zostało wykonane u pacjenta, którego dotyczy zlecenie.

Wyniki badań Zhang 2022, Hayat 2022 oraz El-Sakka 2021 obejmujące szerszą populację niż wnioskowana wskazują spójnie, że zastosowanie CCH (kolagenaza *clostridium histolyticum*) w porównaniu z placebo wiąże się z istotną statystycznie oraz istotną klinicznie poprawą w zakresie skrzywienia prącia. W badaniu Zhang 2022 wskazano dodatkowo, że zastosowanie CCH związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów wg skali Peyronie's disease symptom bother score.

Problem ekonomiczny

Cena produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (kolagenaza *clostridium histolyticum*) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, wynosi \$ 6 191,08 za opakowanie (26 745,46 PLN). W zleceniu MZ z 2020 r. podano informację, iż cena za opakowanie leku Xiaflex wynosi 23 723,40 PLN.

Według informacji dołączonych do zlecenia do momentu jego przekazania nie sprowadzono żadnego produktu leczniczego lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) we wskazaniu choroba Peyroniego w ramach importu docelowego.

Zgodnie z treścią ChPL lek Xiaflex stosuje się przez maksymalnie 4 cykle, a każdy cykl składa się z dwóch wstrzyknięć leku. Na jedno wstrzyknięcie w płytkę Peyroniego przypada 0,58 mg leku, podczas gdy jedna fiolka leku zawiera 0,9 mg substancji. Z tego względu w oszacowaniach założono, że na jedno podanie przypada jedna fiolka leku. Po uwzględnieniu ww. założeń oraz ceny wskazanej w zleceniu MZ średni koszt leczenia jednego pacjenta lekiem Xiaflex to 213 963,68 PLN. Przeprowadzone oszacowania mają charakter pogładowy.

W poprzednim opracowaniu oszacowano, że średni koszt leczenia (4 cykli) jednego pacjenta produktem Xiaflex wyniesie 159 753,52 PLN netto (180 521,48 PLN brutto), natomiast niezarejestrowaną technologią alternatywną (INF α -2b) – 99578,12 PLN.

Główne argumenty decyzji

- *Wytyczne EAU 2022 wskazują na zasadność zastosowania tego leku nawet na wcześniejszych etapach leczenia.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.21.2022 „Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego w fazie stabilnej po nieskutecznym leczeniu zabiegami ESWT, werapamilem, deksametazonem, dużymi dawkami witaminy E, pentoxyfiliną, inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 i kąpielami borowinowymi”; data ukończenia 01.02.2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 12/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej wynikającej
z potrzeb zdrowotnych i stanu zdrowia mieszkańców gminy
Sztutowo pn. »Zdrowie ma przyszłość«”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej wynikającej z potrzeb zdrowotnych i stanu zdrowia mieszkańców gminy Sztutowo pn. »Zdrowie ma przyszłość«”.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez Gminę Sztutowo z zakresu diabetologii. Interwencje przewidziane do realizacji w ramach programu obejmują przeprowadzenie wykładów edukacyjnych, badań diagnostycznych, konsultacji lekarskich, konsultacji pielęgniarskich i konsultacji zespołu składającego się z dietetyka i fizjoterapeuty. Program ma być realizowany w latach 2023-2025 w Gminie Sztutowo.

Program opiera się na interwencjach edukacyjnych (wykład); skuteczność elementów interwencji edukacyjnej w cukrzycy oceniano w metaanalizie i stwierdzono, że:

- interaktywne programy pacjent-świadczoniodawca ułatwiają aktywne zaangażowanie pacjentów (Fan i Sidani, 2009, s. 24);*
- nauczanie mieszane okazało się skuteczniejsze niż prezentacje dydaktyczne;*
- interwencje bezpośrednie okazały się najskuteczniejsze „dla zwiększenia wiedzy i kontroli metabolicznej” (Fan i Sidani, 2009, s. 24);*
- skuteczny jest kontakt telefoniczny, jako „wygodny, prosty i mniej kosztowny” (Fan i Sidani, 2009, s. 24);*
- czas prowadzonej edukacji ma znaczenie; więcej sesji przez dłuższy czas miało największy wpływ na wiedzę i kontrolę metaboliczną;*
- sesje przypominające zwiększyły skuteczność (Fan i Sidani, 2009).*
- plan postępowania dla pacjenta zwiększał skuteczność edukacji (Fan i Sidani, 2009).*

W programie zaplanowano przeprowadzenie konsultacji lekarskiej pielęgniarskiej; konsultowanie definiuje się, jako: zwracanie się z prośbą o poradę, uzyskiwanie informacji, wymiana pomysłów i wspólne ich rozważanie (ICNP 2022). Natomiast nauczanie, to „informowanie: przekazywanie komuś wiedzy na temat zagadnień zdrowotnych w uporządkowany, systematyczny sposób” (ICNP 2022); prowadzenia edukacji zdrowotnej winno być prowadzone zgodnie z metodyką wskazaną w EBM, jako skuteczną dla zmiany zachowań (model Prochaska).

Ramy Strategiczne Rozwoju Systemu Ochrony Zdrowia na Lata 2021–2027, z perspektywą do 2030 r. „Zdrowa Przyszłość” wskazują na konieczność wdrażania koordynowanych działań, w których zwraca się uwagę na pacjentocentryzm jako fundament publicznego systemu ochrony zdrowia w Polsce. Wpływ na wyniki zdrowotne ma nauczanie zindywidualizowane, skoncentrowane na osobie (McGillion i in., 2008) z zastosowaniem modelu 5A (Prochaska), ocenie depresji (UPSFT) oraz przygotowaniem kompleksowego planu opieki i planu postępowania dla pacjenta (RNAO 2012). Interwencje winny być skoordynowane i pacjent powinien otrzymać indywidualny plan postępowania, a pacjent powinien otrzymać materiały, których treści powinny adekwatne do potrzeb edukacyjnych;

Uwagi Rady:

Zarówno cel główny, cele szczegółowe, czy mierniki efektywności nie wskazują na uzyskanie efektów klinicznych są trudne do osiągnięcia i nie są spójne z zaplanowanymi interwencjami.

Brak jest informacji o przygotowaniu protokołu edukacyjnego dla interdyscyplinarnego zespołu. Nie wskazano narzędzi do oceny poziomu kompetencji zdrowotnych, na podstawie których winny być realizowane interwencje edukacyjne.

Pacjent kończy swój udział w programie w przypadku, gdy zostaną mu udzielone stosowne interwencje; efektem powinno być zwiększenia kompetencji zdrowotnych, czy też obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej.

Planowane koszty całkowite programu nie zostały oszacowane.

Rada proponuje wsparcie przez gminę modelu koordynowanej opieki w POZ.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.79.2022 „Program polityki zdrowotnej wynikającej z potrzeb zdrowotnych i stanu zdrowia mieszkańców gminy Sztutowo pn. »Zdrowie ma przyszłość«”; data ukończenia luty 2023.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 13/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku
o projekcie programu „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia
pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców miasta Olsztyna w latach
2023-2024”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego: „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców miasta Olsztyna w latach 2023-2024”.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt PPZ z zakresu leczenia niepłodności zakładający przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Populację docelową będą stanowić pary (33/rok), w których wiek kobiety wynosi 20-42 lat, zamieszkujące na terenie miasta Olsztyn, u których stwierdzono niepłodność kobiety i/lub mężczyzny i wyczerpały się inne możliwości jej leczenia.

Celem głównym programu jest „ograniczenie zjawiska niezamierzonej bezdzietności wśród mieszkańców miasta Olsztyna w trakcie trwania Programu, poprzez zapewnienie leczenia niepłodności metodami wspomaganey reprodukcji w oparciu o przepisy prawa oraz określone standardy postępowania i procedury medyczne, w wyniku których w trakcie trwania Programu prognozuje się narodziny około 17 dzieci”.

Wnioskodawca oszacował wielkość niepłodnej populacji na 6 680 par, spośród których około 800 rozpocznie leczenie w danym roku. Około 134 par rocznie będzie wymagać leczenia metodami zapłodnienia pozaustrojowego IVF/ICSI, a około 10% par wymagać będzie zastosowania metod wspomaganego rozrodu z wykorzystaniem dawstwa innego niż partnerskie. Wnioskodawca poinformował, że ze względu na ograniczenia budżetu miasta Olsztyna do programu zakwalifikowane zostaną 33 pary rocznie.

Kryteria kwalifikacji uczestników do programu obejmą: wiek kobiety mieszczący się w przedziale 20-42 lat (wg. rocznika urodzenia); spełnienie określonych ustawą warunków podjęcia terapii metodą zapłodnienia pozaustrojowego w ramach dawstwa partnerskiego lub innego niż partnerskie, lub przystąpienia do procedury dawstwa zarodka; zamieszkanie w Olsztynie oraz wyrażenie zgody

na samodzielne pokrycie kosztów przechowywania kriokonserwowanych zarodków oraz ich ewentualnych kriotransferów a także na ewentualne pokrycie kosztów kriokonserwacji oocytów. Wnioskodawca zaznaczył, że o kwalifikacji do programu będzie decydowała kolejność zgłoszeń (poprawnie złożonych wniosków) w miarę dostępności miejsc, przy jednoczesnym spełnieniu kryteriów włączenia i braku kryteriów wykluczających z programu.

Wnioskodawca określił kryteria wykluczenia w zależności od zastosowanej procedury zapłodnienia *in vitro*.

Wnioskodawca odniósł się do liczby zapładnianych komórek jajowych, powołując się na ustawę z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. 2020 poz. 442), która stwierdza, że w przypadku zapłodnienia pozaustrojowego dopuszcza się zapłodnienie nie więcej niż sześciu żeńskich komórek rozrodczych, chyba że ukończenie przez biorkownicę 35 r.ż. lub wskazania medyczne wynikające z choroby współistniejącej z niepłodnością lub dwukrotnego wcześniejszego leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego uzasadniają zapłodnienie większej ich liczby. Wnioskodawca zaznaczył, że „w przypadku, kiedy pobranych zostanie więcej niż 6 komórek jajowych a zapłodnionych zostanie jedynie 6, pozostałe oocyty mogą zostać kriokonserwowane w celu późniejszego wykorzystania przez pacjentów lub przekazane do dawstwa. Zgodnie z art. 19 ustawy o leczeniu niepłodności dawca komórek rozrodczych, które nie zostały wykorzystane w procedurze medycznie wspomaganej reprodukcji może również w każdej chwili zażądać ich zniszczenia lub przekazać je na cele badawcze”.

Ocena zgłaszalności do programu ma być dokonywana na podstawie analizy: „liczby zgłoszonych do programu par”, „odsetka par zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do programu”, „liczby przeprowadzonych procedur zapłodnienia pozaustrojowego”. Ocena jakości świadczeń w programie będzie prowadzona na podstawie ankiety satysfakcji.

Wnioskodawca wskazał, że „pacjenci zakwalifikowani do niniejszego programu mają prawo do skorzystania z jednorazowego dofinansowania leczenia w wysokości do 6000 zł do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w ramach dawstwa partnerskiego lub innego niż partnerskie, lub do jednorazowego dofinansowania w wysokości do 3000 zł do procedury adopcji zarodka”. Odnosząc się do procedury adopcji zarodka, wnioskodawca zaznaczył, że do „części klinicznej zaliczają się również koszty przechowywania, przetwarzania, dystrybucji i zastosowania zarodka uzyskanego od dawców”.

Okres realizacji programu zaplanowany został na lata 2023-2024.

*Koszt całkowity oszacowano na 400 000 zł (200 000 zł/rok).
Program finansowany będzie ze środków budżetu miasta Olsztyn.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.80.2022 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców miasta Olsztyna w latach 2023-2024”; data ukończenia luty 2023.