



BP.401.7.2023.AG

**Protokół nr 7/2023
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 13 lutego 2023 roku
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:08

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

1. Tomasz Hryniewiecki
2. Maciej Karaszewski
3. Adam Maciejczyk
4. Tomasz Młynarski
5. Tomasz Pasierski
6. Tomasz Romańczyk
7. Monika Urbaniak

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Marcin Lipowski

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Vimetso (vildagliptinum + metformini hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu II.
3. Przygotowanie opinii w sprawie oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną lenalidomid w skojarzeniu z:
 - 1) rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a.
 - 2) rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzożnej.
 - 3) rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.
 - 4) tafasytamabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.
4. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Szansa na rodzicielstwo dla mieszkańców Województwa Opolskiego w zakresie wsparcia diagnostyki i leczenia niepłodności”,

- 2) „Program polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko meningokokom typu B prowadzony wśród dzieci w wieku od 2 miesiąca życia do 12 miesiąca życia urodzonych na terenie gminy Miękinia na lata 2023-2026”.

5. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt. 2 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (7 głosami „za”) przyjęła zaproponowany przez Prowadzącego posiedzenie porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji omówił raport dot. leku Vimetso (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu II.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji głos zabrali Tomasz Pasierski i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną lenalidomid w skojarzeniu z:

- 1) rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a,
- 2) rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej,
- 3) rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą,
- 4) tafasytamabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Projekt opinii Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Adam Maciejczyk i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów (7 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. 1) Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej dot. szansy na rodzicielstwo dla mieszkańców Województwa Opolskiego w zakresie wsparcia diagnostyki i leczenia niepłodności.

Projekt opinii Rady przedstawiła Monika Urbaniak.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Monika Urbaniak i Tomasz Młynarski.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

2) Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko meningokokom typu B prowadzony wśród dzieci w wieku od 2 miesiąca życia do 12 miesiąca życia urodzonych na terenie gminy Miękinia na lata 2023-2026.

Projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji głos zabrał Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 5. Decyzją Prowadzącego posiedzenie Rada podjęła uchwałę o posiedzeniu pełnego składu 27 lutego br.

Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 11:57



Stanowisko Rady Przejrzystości
Nr 17/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku
w sprawie oceny leku Vimetso (vildagliptinum + metformini
hydrochloridum) we wskazaniu dot. leczenia cukrzycy typu II

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Vimetso (vildagliptinum + metformini hydrochloridum), 60 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989736255,*
- *Vimetso (vildagliptinum + metformini hydrochloridum), 60 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989736248,*

we wskazaniu: do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- *u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu metformini hydrochloridum w monoterapii,*
- *u pacjentów już leczonych vildagliptinum w skojarzeniu z metformini hydrochloridum, w postaci oddzielnych tabletek,*
- *w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Cukrzyca typu 2 to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych, a w Polsce choruje ok. 4,5 mln osób.

Łącznie zidentyfikowano 28 technologii refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Ogółem wartość refundacji leków przeciwcukrzycowych wyniosła ponad 14 mld zł. Aktualnie refundowane są następujące opcje terapeutyczne:

inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza; flozyny (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna); agoniści GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd); pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd); biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina; inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, skojarzenie metformina+sitagliptyna); insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej (aspart, glusyna, humanum, lispro); długodziałające analogi insuliny (degludec, skojarzenie degludec+aspart, detemir, glargina).

Nie jest refundowany żaden złożony produkt leczniczy zawierających wildagliptynę i metforminę.

Wnioskodawca jako komparator dla wildagliptyny + metforminy po nieskuteczności metforminy, przyjął pochodną sulfonilomocznika + metforminę, w terapii trójlekowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, przyjęto insulinę bazową, a jako komparator dla wildagliptyny + metforminy po nieskuteczności insuliny przyjęto intensyfikację insulinoterapii + metforminę.

Zdaniem analityków Agencji w populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce należało przedstawić również porównanie z refundowanymi sitagliptyną + metformina oraz akarbozą + metforminą, zaś w populacji pacjentów stosujących pochodną sulfonilomocznika+metformina, porównania z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) + metformina oraz inhibitorami SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) + metformina.

Dowody naukowe

Nie przedstawiono porównania z agonistami GLP-1, inhibitorami SGLT2. Porównania skuteczności klinicznej i praktycznej dla wildagliptyny z metforminą versus pochodną sulfonilomocznika i metformina w badaniach Filozof 2010, Ferrannini 2009, Matthews 2010 potwierdziły, że oceniana interwencja co najmniej nie jest gorsza od komparatora.

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 2 badania RCT - Lukashovich 2014 (WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL)

i LEAD-5 (INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL). Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SUL oraz INS+MET+SUL w redukcji HbA1c oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% i HbA1c ≤6,5%,*
- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG w grupie WIL+MET+SUL niż w grupie INS+MET+SUL,*

- stosowanie WIL+MET+SUL powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do INS+MET+SUL, jednak dostępne dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Odnalezione wytyczne wskazują, iż lekiem pierwszej linii stosowanym w cukrzycy jest metformina, chyba że istnieją przeciwwskazania lub terapia metforminą jest źle tolerowana przez pacjenta (PTD 2022, NICE 2015/ aktualizacja 2022, AACE 2022, RACG 2022). Jeżeli jest potrzebne bardziej intensywne leczenie hipoglikemizujące (monoterapia metforminą nie pozwala uzyskać celów związanych z kontrolą glikemii), należy dodać inne leki do metforminy. Dobór leku zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta, związanych m.in. z istnieniem ryzyka lub chorób układu sercowonaczyniowego, przewlekłej choroby nerek, otyłości (PTD 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020). U pacjentów z istniejącym ryzykiem ze strony układu sercowo-naczyniowego, chorobami nerek, otyłością wytyczne zgodnie zalecają, że drugim lekiem powinien być inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1. W przypadku pacjentów bez ww. ryzyka, u których nie da się uzyskać celów związanych z kontrolą glikemii, obok metforminy należy wprowadzić drugi lek hipoglikemizujący:

- pochodną sulfonilomocznika (PTD 2022, NICE 2015/ 2022),
- inhibitor DPP-4 (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020),
- inhibitor SGLT-2 (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020),
- agonistę receptora GLP-1 (PTD 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020),
- pioglitazon (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, DCCPGEC 2020) lub
- akarbozę (DCCPGEC 2020).

Problem ekonomiczny

Wniosek obejmuje szerszą populację niż oceniona, inne interwencje niż ocenione, a wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami. Przyjęty 2-letni horyzont czasowy jest zbyt krótki do ekonomicznej oceny wnioskowanego leku. Model wnioskodawcy nie uwzględnia śmiertelności pacjentów oraz możliwości dalszego leczenia cukrzycy po 2 latach analizy użyteczności kosztów z uwagi na zbyt krótki horyzont czasowy. Dwuletni horyzont czasowy nie pozwala na ocenę efektywności kosztowej wnioskowanego leku. Wydatki związane wyłącznie z kosztem Vimetso wyniosą w wariancie prawdopodobnym kilka mln zł w 1. roku refundacji i kilkanaście mln zł w 2. roku refundacji.

Główne argumenty decyzji

1. Brak dostępnych badań naukowych porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami. (wnioskodawca wybrał tylko niektóre komparatory do swojej analizy i nie uzupełnił jej pomimo wezwania przez Agencję).

2. *Brak dowodów na przewagę preparatu złożonego Vimetso nad refundowanymi i stosowanymi odrębnie wildagliptyną i metforminą.*
3. *Refundacja tylko w dwóch krajach UE i EFTA. (z 30 wybranych).*
4. *Większy wydatek dla pacjenta w porównaniu z preparatami pojedynczymi.*

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.4230.12.2022 „Vimetso (wildagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych”, data ukończenia: 30.01.2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 14/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
lenalidomidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną lenalidomidum w skojarzeniu z:

- *rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym (chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a, ((kody ICD-10:*
 - *C82.0 - z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy;*
 - *C.82.1 - mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy;*
 - *C82.7 - inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego);*
- *rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej, kody ICD-10:*
 - *C85.1 - chłoniak z komórek b, nieokreślony;*
 - *C85.7 - inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego;*
- *rytuksymabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza, (kody ICD-10:*
 - *C85.7 - inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego*
- *tafasytamabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, kod*
 - *C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane;*
 - *C83.2 - mieszany z dużych i małych komórek (rozlany);*
 - *C83.3 - wielkomórkowy (rozlany);*
 - *C83.4 - immunoblastyczny (rozlany);*
 - *C83.6 - niezróżnicowany (rozlany);*
 - *C83.8 - inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych);*

Rada proponuje rozszerzenie możliwości stosowania leku we wskazaniu DLBCL, u których występuje zajęcie OUN lub schorzenia OUN.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

- Należy zauważyć, iż produkty lecznicze zawierające lenalidomid oraz lek rytuksymab są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii. Produkt Minjuvi (tafasytamab) nie jest refundowany.
- Zgodnie z ChPL tafasytamab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT). Natomiast nie ma takiego zapisu w ChPL leku lenalidomid.
- W 2022 r. Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w pierwszej kolejności (kategoria A) produktu Minjuvi (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem w analizowanym wskazaniu (Opinia RP 25/222 z 21 lutego 2022 r.).

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; ang. follicular lymphoma FL) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma), jest drugim (po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, DLBCL) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogeny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia.

Chłoniak strefy brzeżnej

Chłoniak strefy brzeżnej (MZL, marginal zone lymphoma) to choroba nowotworowa wywodząca się z limfocytów B strefy brzeżnej grudki chłonnej ośrodka rozmnażania limfocytów. Chłoniaki strefy brzeżnej mogą występować w postaci węzłowej (początkowo umiejscowiona jedynie w węzłach chłonnych) lub pozawęzłowej (określane jako nowotwory typu MALT, związane z tkanką chłonną błon śluzowych narządów: w żołądku, tarczycy, oczodole, płucach, rzadziej – w spojówkach, gruczołach łzowych, sutku, grasicy, nerce i pęcherzu

moczowym). Chłoniaki strefy brzeżnej stanowią 10-15% wszystkich chłoniaków. Są to łagodne podtypy chłoniaka nieziarniczego (NHL). Najczęściej występują u osób starszych, około 60. roku życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn. Mediana całkowitego przeżycia wynosi 8-10 lat. Chłoniaki indolentne mogą transformować w chłoniaki agresywne, gdzie czas przeżycia bez leczenia wynosi kilka do kilkunastu lat.

Chłoniak z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym. Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych w krajach Europy Zachodniej, obserwuje się go najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, pierś, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2019 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało łącznie 1 510 osób z niewielką przewagą płci męskiej (720 kobiet, 790 mężczyzn). Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem i tylko u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

Dowody naukowe

Chłoniak grudkowy

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania schematu lenalidomid + rytuksymab u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym włączono 2 badania randomizowane: badanie III fazy RELEVANCE i badanie II fazy SAKK 35/10 oraz przegląd systematyczny Wang 2022.

W badaniu RELEVANCE (R-LEN vs R-CHOP lub R-CVP) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie 6-letniego oraz 3-letniego przeżycia całkowitego (OS). Sześćioletnie OS oszacowano na 89% w obu badanych grupach. Przeżycie wolne od progresji (PFS) nie różniło się znacząco między dwoma badanymi grupami. Brak różnic pomiędzy grupami raportowano w odniesieniu do: wystąpienia odpowiedzi na leczenie, częstości występowania odpowiedzi całkowitej i częściowej, redukcji ryzyka progresji i redukcji ryzyka zgonu.

W badaniu II fazy SAKK 35/10 znacząco wyższy wskaźnik odpowiedzi całkowitej / niepotwierdzonej pełnej odpowiedzi (CR/CRu) po 6 miesiącach odnotowano w grupie pacjentów leczonych schematem R-LEN vs RTX - rytuksymab w monoterapii (36% vs 25%). Po okresie obserwacji (mediana) 4 lata, w przypadku leczenia skojarzonego R-LEN zaobserwowano dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), dłuższy czas odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz dłuższy czas do następnego leczenia (TTNT). Wskaźniki przeżycia całkowitego (OS) były podobne w obu ramionach ($\geq 90\%$).

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia zgłoszono u 100% pacjentów w ramieniu leczenia skojarzonego R-LEN i u 91% pacjentów w ramieniu rytuksymabu. Jedenastu pacjentów przerwało leczenie lenalidomidem z powodu niedopuszczalnej toksyczności, natomiast w grupie pacjentów stosujących monoterapię rytuksymabem leczenie przerwał 1 pacjent. W żadnym ramieniu badania nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Autorzy przeglądu Wang 2022 wskazali, że podczas wyboru terapii należy wziąć pod uwagę jej skuteczność, działania niepożądane, choroby współistniejące pacjenta oraz jego preferencje.

Chłoniak strefy brzeżnej

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania schematu lenalidomid + rytuksymab (R-LEN) u pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej (MZL) włączono 2 badania randomizowane III fazy: AUGMENT oraz MAGNIFY (badanie dostępne tylko w postaci doniesień i plakatów konferencyjnych), 2 badania II fazy: Kiesewetter 2017 oraz Sachhi 2016. Ponadto włączono 1 badanie skuteczności praktycznej Kiesewetter 2019, przedstawiające wyniki fazy follow-up badania Kiesewetter 2017. Badania AUGMENT i MAGNIFY są badaniami rejestracyjnymi dla FDA – w USA lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem jest zarejestrowany w terapii uprzednio leczonego chłoniaka strefy brzeżnej.

Badanie AUGMENT obejmowało uprzednio leczonych dorosłych pacjentów z potwierdzonym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL) lub chłoniakiem grudkowym (stopnia 1–3a), z chorobą nawrotową/oporną na leczenie lub progresją choroby. W badaniu AUGMENT w subpopulacji uprzednio leczonych pacjentów z MZL w grupie przyjmującej lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (R-LEN)

w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z rytuksymabem (PLC+RTX) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie: 2-letniego przeżycia pacjentów, przeżycia wolnego od progresji choroby. W badaniu AUGMENT wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej (FL + MZL). W grupie R-LEN działań niepożądanych dowolnego stopnia w ciągu 28 dni od podania ostatniej dawki leków doświadczyło 99% pacjentów, w grupie PLC+RTX odsetek ten wyniósł 96%. W grupie R-LEN odnotowano wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia (69% vs 32%). Zwiększone odsetki zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem wynikały głównie ze zwiększonej neutropenii 3. lub 4. stopnia (50% vs 13%) i leukopenii (7% vs 2%).

Badanie MAGNIFY obejmowało uprzednio leczonych dorosłych pacjentów z potwierdzonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL) lub chłoniakiem grudkowym (FL, stopnia 1–3b), z chorobą nawrotową/oporną na leczenie lub progresją choroby. Mediana liczby poprzednich terapii u pacjentów włączonych do badania wyniosła 2 (zakres 1-8). Badanie MAGNIFY składało się z fazy indukcji, w której wszyscy pacjenci stosowali lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem oraz z fazy podtrzymującej porównującej stosowanie z monoterapią rytuksymabem (R-LEN vs RTX). Dla subpopulacji pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej dostępne są jedynie wyniki z fazy indukcji. Mediana PFS w tej podgrupie wyniosła 41,2 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wyniosła 39 miesięcy. Odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 64% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą (CR) u 39% pacjentów.

Badanie Kiesewetter 2017 (AGMT MALT-2) obejmowało dorosłych pacjentów uprzednio leczonych z chłoniakiem typu MALT (jeden z podtypów chłoniaka strefy brzeżnej). 20% uczestników badania otrzymało więcej niż dwie wcześniejsze linie leczenia.

W badaniu Kiesewetter 2017 u pacjentów przyjmujących lenalidomid + rytuksymab (R-LEN) odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 80% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą (CR) u 54% pacjentów. Neutropenia 3. stopnia wystąpiła u 15% pacjentów, anemia 3. stopnia u 2% pacjentów, leukopenia 3. stopnia u 4%, natomiast neutropenia 4. stopnia u 4% pacjentów.

W badaniu praktyki klinicznej Kiesewetter 2019, przedstawiającym retrospektywną analizę wyników 68 miesięcznej fazy follow-up badania Kiesewetter 2017, odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 74% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą (CR) u 54% pacjentów. Odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wyniósł 92%. Mediana PFS wyniosła 72,3 miesiąca (95%CI: 48,7-95,9 mies.). U pacjentów z pozazołdkowym pierwotnym umiejscowieniem chłoniaka

odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas PFS niż u pacjentów z chłoniakiem pochodzenia żołądkowego ($p = 0,039$).

Badanie Sanchhi 2016 obejmowało uprzednio leczonych dorosłych pacjentów z nawrotowym chłoniakiem w strefie brzeżnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmatycznym (LPL) i małym chłoniakiem limfocytowym (SLL). 82% uczestników badania otrzymało dwie wcześniejsze linie leczenia, pozostali – trzy wcześniejsze linie leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 35 miesięcy (zakres 6 do 73 miesięcy, liczba podanych cykli leczenia wyniosła 6. Spośród 39 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, pacjenci z MZL stanowili 21% (8 pacjentów).

W badaniu Sanchhi 2016 nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji MZL. W populacji ogólnej u pacjentów przyjmujących lenalidomid + rytuksymab (R-LEN) odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 54% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą (CR) u 18% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 22 miesiące (95% CI: 11-39). W czasie 35-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano 14 zgonów (36%). Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (stopień >2) były neutropenia (56%), trombocytopenia (10%), niedokrwistość (10%) i zakażenie (10%). Odnotowano 11 (28%) przypadków toksyczności niehematologicznej stopnia 3. Żaden pacjent nie zmarł z powodu toksyczności podczas leczenia.

Chłoniak z komórek płaszczka

Do analizy włączono 3 prospektywne badania kliniczne, w których raportowano wyniki dotyczące skuteczności schematu R-LEN w populacji pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL): badanie randomizowane III fazy MAGNIFY (wyniki dostępne tylko w postaci doniesień) oraz jednoramienne badania II fazy: Wang 2012/2015 oraz Chong 2015/Gupta 2021.

Badanie MAGNIFY składało się z fazy indukcji, w której wszyscy pacjenci stosowali lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem oraz z fazy podtrzymującej porównującej stosowanie z monoterapią rytuksymabem (R-LEN vs RTX). Dla subpopulacji pacjentów z MCL ($n=73$) dostępne są jedynie wyniki z fazy indukcji raportowane w ramach analizy okresowej. Mediana PFS w tej podgrupie wyniosła 28,0 miesięcy. Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji po 12 miesiącach wyniósł 57%. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 37/73 (51%) pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą oraz częściową odpowiednio u 25/73 (34%) i 12/73 (16%) pacjentów. Medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie oszacowano na 31,6 miesięcy, a mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta.

Badanie Wang 2012/2015 obejmowało pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Mediana uprzednich linii leczenia

wyniosła 2 (zakres 1-4). Zgodnie wynikami podanymi w abstrakcie Wang 2015 (mediana okresu obserwacji: 24,7 mies.), odpowiedź na leczenie odnotowano u 26/46 (56,5%). Całkowitą, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby obserwowano odpowiednio u 16/46 (34,8%), 10/46 (21,7%) i 10/46 (21,7%) pacjentów. U 10/46 (20%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 20,9 miesiąca (95% CI: 10,9; nie osiągnięto). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,8 mies. (zakres: 1,6-7,7 mies.).

Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 mies., a mediana czasu do progresji choroby 14,1 mies. Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach, 2 i 5 latach terapii wyniósł odpowiednio 82,6%, 52,2% and 26,1%. Wskaźnik 12 mies. i 24. mies. PFS oszacowano na poziomie odpowiednio 53,1% oraz 39,9%.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej Wang 2012. W ramach toksyczności hematologicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano neutropenię (29/44 pacjentów), limfopenię (16/44 pacjentów), leukopenię (13/44 pacjentów) oraz małopłytkowość (10/44 pacjentów). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 2 pacjentów.

Do badania Chong 2015 (mediana okresu obserwacji 39,2 mies.) włączono pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmocytowym, chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) lub chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), u których wystąpiła oporność na leczenie rytuksymabem. Mediana PFS w podgrupie pacjentów z MCL wyniosła 24,4 miesięcy. Wskaźnik ORR po zakończeniu terapii R-LEN wyniósł 6/11 (55%). U wszystkich 6 pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 22,1 miesiąca.

Zaktualizowane wyniki badania Chong 2015 raportowano w abstrakcie Gupta 2021. Dla okresu obserwacji wynoszącego 10,5 roku (mediana), 1 pacjent z MCL pozostawał w całkowitej remisji. Wskaźnik 5- i 10-letniego przeżycia oszacowano na poziomie odpowiednio 50% oraz 36%. Natomiast wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby po 5-ciu i 10-ciu latach terapii wyniósł 25%.

Bezpieczeństwo analizowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania (populacja ogólna tj. FL, MCL + MZL + SLL, N=50). Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane stanowiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe (74%), zmęczenie (62%), neutropenia 3.-4. stopnia (34%), wysypka (26%), zaostrzenie wcześniej istniejących neuropatii obwodowych (20%) i bóle mięśni (18%).

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem był oceniany w Agencji w ramach TLI w 2022 r., uzyskując pozytywną ocenę, analiza kliniczna w niniejszym opracowaniu stanowiła aktualizację

i podsumowanie danych klinicznych przedstawionych w opracowaniu nr 15/2022 Minjuvi.

Natomiast w ramach przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa TAFa +LEN w populacji z nawrotowym / opornym na leczenie DLBCL włączono publikację Cordoba 2022 stanowiącą przegląd systematyczny, w którym z zastosowaniem metodyki umożliwiającej porównanie pośrednie z dostosowaniem dokonano porównania TAFa+LEN vs POLa-RB, R-B i R-GemOx.

W ramach niniejszej analizy zaprezentowano porównanie z POLa-RB i R-GemOx. Do analizy włączono badanie L-MIND (badanie rejestracyjne dla TAFa-LEN), jednoramienne badanie kliniczne fazy 2, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TAFa + LEN z kontynuacją TAFa w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych którzy otrzymali ≥ 1 , lecz nie więcej niż 3 wcześniejsze terapie, w tym ≥ 1 terapię anty-CD20 (N=80).

Dla POLa-RB włączono badanie Sehn wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne 2 fazy, oceniające skuteczność schematu POLa-RB vs R-B w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do SCT, którzy otrzymali ≥ 1 wcześniejszą terapię (n=40).

Dla terapii R-GemOx włączono badanie Mounier 2013 – wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne 2 fazy, oceniające skuteczność schematu R-GEMOX w populacji pacjentów od 18 do 75 r.ż. z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, którzy otrzymali ≥ 1 do 2 wcześniejszych terapii (N=49).

W przypadku porównania z POLa-RB dla punktów końcowych – OS i PFS, na podstawie wykresów hazardów zdecydowano się na przeprowadzenie analizy w podziale na okresy do 4-miesiący i po 4 miesiącach obserwacji. W wyniku analizy zaobserwowano istotną różnicę na korzyść TAFa + LEN vs POLa-RB w zakresie OS po 4 mies. obserwacji. Natomiast nie zaobserwowano różnic w okresie do 4 mies. Dla parametru PFS nie zaobserwowano IS różnic bez względu na analizowany okres. Analiza danych z dostosowaniem populacji wiązała się z istotnie statystycznie dłuższym czasem trwania odpowiedzi w przypadku stosowania TAFa + LEN vs POLa-RB (HR=0,34, 95%CI 0,12; 0,98). Nie zaobserwowano IS różnic w zakresie oceny parametrów ORR i CRR.

Porównanie TAFa + LEN z R-GemOx cechuje się poważnymi ograniczeniami ze względu na fakt, iż do badania Mounier 2013 kwalifikowano pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej rytuksymabu. We wnioskach z analizy autorzy wskazali, na poprawę OS w przypadku zastosowania TAFa+LEN vs POLa-RB. Podkreślono jednak ograniczenia interpretacji wyników analizy MAIC.

Do raportu dla produktu Minjuvi z 2022 r. włączono wyżej opisane badanie jednoramienne L-MIND oraz retrospektywną analizę R-MIND2.

W raporcie dla produktu Minjuvi przedstawiono dane z badania L-MIND dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,7 miesiąca. Mediana OS wyniosła 33,5 miesiąca. Odsetek pacjentów z ORR z potwierdzonymi CR/PR wyniósł 57,5% - odsetek CR: 40,0%, odsetek PR 17,5%.

Mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła 33,9 miesiąca, a mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca. Mediana DOR wyniosła 43,9 miesiąca.

W zakresie bezpieczeństwa 79% pacjentów wymagało przerwania leczenia, z czego 73,4% ze względu na zdarzenia niepożądane. Czasowe przerwanie leczenia nastąpiło u 34,6% pacjentów, a u 15% doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu w związku z działaniami niepożądanymi. U 45,7% pacjentów zmniejszono stosowaną dawkę leku. Najczęstszymi TEAEs stopnia ≥ 3 . były neutropenia (49%), małopłytkowość (17%) i gorączka neutropeniczna (12%) – dwa ostatnie związane były tylko z fazą terapii skojarzonej. Najczęstszymi SAEs były natomiast: zapalenie płuc (7 pacjentów [8,6%]), gorączka neutropeniczna (5 pacjentów [6,2%]), zatorowość płucna (3 pacjentów [3,7%]).

W retrospektywnym badaniu kohortowym RE-MIND2 porównano pacjentów z dopasowanej kohorty badania L-MIND stosującej tafasytamab + LEN do pacjentów z kohorty obserwacyjnej RE-MIND2 (pacjenci w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym DLBCL, którzy otrzymali ≥ 2 terapie systemowe z powodu DLBCL (w tym ≥ 1 terapię anty-CD20). W ramach badania porównano wnioskowane skojarzenie z (POLA- RB), rytuksymab + LEN (R2) i CD19 CAR-T (CAR-T). W zakresie przeżycia całkowitego odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania Tafa + LEN vs POLA-RB (HR=0,44, p=0,038) i R2 (HR=0,44, p=0,014). Nie odnotowano IS różnicy na korzyść Tafa + LEN vs CAR-T (HR=0,95, p=0,891).

Problem ekonomiczny

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, prognozowane w I roku refundacji wydatki inkrementalne wyniosły:

- [] mln zł (min.: []; maks.: []) dla skojarzenia lenalidomid z rytuksymabem w populacji z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowy w stopniu 1-3a (ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7);
- 5,08 mln zł dla skojarzenia lenalidomid z rytuksymabem w populacji z uprzednio leczonym chłoniakiem strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7);
- 3,57 mln zł dla skojarzenia lenalidomid z rytuksymabem w populacji z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (ICD-10: C85.7);

- [] mln zł (maks.: []) dla skojarzenia lenalidomid z tafasytamabem w populacji z nawrotową lub oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8).

Oszacowane łącznie koszty inkrementalne wyniosły [] mln zł w wariantcie podstawowym, spośród których największy udział ma skojarzenie lenalidomidu z tafasytamabem tj. [].

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Chłoniak grudkowy

Najnowsze wytyczne NCCN 1.2023 wymieniają lenalidomid + rytuksymab (R LEN) jako jeden z sugerowanych schematów terapii w I. leczenia chłoniaka grudkowego w stopniu 1-2. Natomiast wytyczne polskie PTOK 2020 wymieniają skojarzenie R-LEN jako opcję leczenia bez określenia stopnia zaawansowania FL. Ponadto w wytycznych NCCN 1.2023 oraz PTOK 2020 zaznaczono, że postępowanie w chłoniaku grudkowym stopnia 3a powinno być dobierane indywidualnie, gdyż nie ma jednolitej strategii terapeutycznej u chorych z tym podtypem FL.

Chłoniak strefy brzeżnej

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają schemat lenalidomid + rytuksymab jako jedną z możliwych terapii w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka strefy brzeżnej u dorosłych chorych.

Chłoniak z komórek płaszczka

Odnaleziono trzy publikacje zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie postaci chłoniaków z komórek płaszczka: NCCN 1.2023, BSH 2018, ESMO 2017. We wszystkich wytycznych wskazuje się na indywidualny dobór terapii do pacjenta, ze względu na konieczność dopasowania leczenia do wcześniej stosowanych terapii, stanu pacjenta, chorób współistniejących oraz w zależności od odpowiedzi i toksyczności wcześniejszych terapii. W przypadku nawrotów zaleca się jako jedną z opcji stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu rytuksymabem.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Odnaleziono 3 publikacje zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia nawrotowej lub opornej (R/R) na leczenie postaci chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu: NCCN 1.2023, SITC 2020 oraz PTOK 2020. W najnowszych wytycznych NCCN 1.2023 wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, wskazano POLA-RB lub TafaLEN. Jako alternatywę do preferowanych

schematów rekomendowane są: terapia CAR-T; CEOP ± rytuksymab; DA-EPOCH ± rytuksymab; GDP ± rytuksymab; gemcytabina, oksaliplatyna ± rytuksymab lub rytuksymab w monoterapii.

Odnaleziono 4 dokumenty rekomendacji refundacyjnych: pozytywną – Zorginstituut Nederland 2023, pozytywną warunkowo – HAS 2022, negatywną – CADTH 2022 oraz rekomendację G-BA 2022, w której wskazano, iż dane naukowe nie pozwalają na ocenę ilościową dodatkowej korzyści.

W pozytywnej rekomendacji Zorginstituut Nederland 2023 podkreślono, iż stosowanie skojarzenia tafasytamabu z lenalidomidem wiąże się z wysokimi kosztami. W pozytywnej warunkowej decyzji HAS 2022 zarekomendowano refundację analizowanego skojarzenia w II linii leczenia, a w przypadku III i IV linii możliwość zastosowania uwarunkowano brakiem kwalifikacji pacjentów do terapii Kymriah i Yescarta. Wskazano na brak klinicznej wartości dodanej i zaznaczono konieczność przeprowadzenia ponownej oceny. W negatywnej rekomendacji CADTH 2022 wskazano na niewystarczające dowody odnoszące się do skuteczności analizowanego skojarzenia oraz niepewność w zakresie uzyskania lepszych wyników u pacjentów w porównaniu z obecnie dostępnymi metodami leczenia.

Główne argumenty decyzji

- *wprowadzenie lenalidomidu do katalogu chemioterapii jest bardzo korzystne dla pacjentów w wymienionych wskazaniach, ponieważ zapewni dostęp do racjonalnej alternatywy dla chemioterapii, zwłaszcza w sytuacji oporności na cytostatyki.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4221.54.2022, OT.4221.55.2022, OT.4221.56.2022, OT.4221.57.2022 „»Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem we wskazaniach: uprzednio nieleczony chłoniak grudkowy w stopniu 1-3a, uprzednio leczone chłoniaki strefy brzeżnej, nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczą u dorosłych pacjentów« »Lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem we wskazaniu: nawrotowa lub oporna na leczenie postać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych«”, data ukończenia: 9.02.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Registration GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Baxter Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Incyte Biosciences Distribution B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Baxter Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Incyte Biosciences Distribution B.V.

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. 2 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: Roche Registration GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Baxter Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Incyte Biosciences Distribution B.V.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 15/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku
o projekcie programu „Szansa na rodzicielstwo dla mieszkańców
Województwa Opolskiego w zakresie wsparcia diagnostyki i leczenia
niepłodności”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego: „Szansa na rodzicielstwo dla mieszkańców Województwa Opolskiego w zakresie wsparcia diagnostyki i leczenia niepłodności”.

Uzasadnienie

Celem głównym programu są „narodziny dzieci u ok. 25% par objętych leczeniem niepłodności metodami wspomaganego rozrodu w trakcie realizacji programu”. W celach programu nie odzwierciedlono wszystkich zaplanowanych interwencji, np. nie zaproponowano celu odnoszącego się do efektu zaplanowanej dla znacznej liczby par inseminacji domacicznej.

Wnioskodawca niepoprawnie sformułował mierniki efektywności, gdyż nie odnoszą się do rzeczywistego odsetka ciąż uzyskanych w programie, a jedynie do liczby par, które przystąpiły do programu z uwzględnieniem prognozowanej w opisie celów skuteczności interwencji. Nie przedstawiono również miernika efektywności do celu głównego. W związku z powyższym kompleksowa ocena skuteczności podjętych działań jest niemożliwa.

Wnioskodawca na podstawie zebranych danych oszacował liczbę niepłodnych par zamieszkujących województwo opolskie na ok. 13 164 pary. Do programu zaplanowano łącznie ok. 260 par (wszystkie pary w zakresie diagnostyki niepłodności, 130 par w zakresie inseminacji domacicznej, 135 w zakresie zapłodnienia pozaustrojowego i 25 par w zakresie dawstwa zarodka). Wskazano, że „zakłada się możliwość skorzystania z kilku metod w ramach programu w pierwszej kolejności z prostych metod wspomaganego rozrodu, a w przypadku braku ich skuteczności z zaawansowanych technik rozrodu wspomaganego medycznie”. O zakwalifikowaniu do programu ma decydować kolejność zgłoszeń przy jednoczesnym spełnieniu kryteriów formalnych i medycznych.

Wnioskodawca na str. 42-43 projektu programu określił kryteria wykluczenia w zależności od zastosowanej procedury zapłodnienia in vitro. Nie przedstawiono

jednak kryteriów wykluczenia odnoszących się do innych działań zaplanowanych w ramach programu.

W programie zaplanowano przeprowadzenie działań edukacyjnych dla personelu medycznego, kwalifikacji par do udziału w programie wraz z działaniami edukacyjnymi, diagnostyki niepłodności, inseminacji domacicznej oraz procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Każda para przystępująca do programu będzie miała możliwość skorzystania ze wsparcia psychologa oraz dietetyka. W ramach programu przewidziano pulę 20 tys. zł na podnoszenie kwalifikacji personelu medycznego (pracowników zaangażowanych w realizację programu) z zakresu leczenia niepłodności.

W ramach programu wskazano wysokość dofinansowania procedury zapłodnienia pozaustrojowego na 10 000 zł/para. Kwalifikacja do programu oraz diagnostyka niepłodności mają być finansowane w 100%, natomiast metody wspomaganego rozrodu mogą być dofinansowane w 80% (max. 10 000 zł).

Okres realizacji programu został wyznaczony na lata 2023-2024.

Wnioskodawca wskazał, że całkowity koszt programu wyniesie 2 300 000 zł. Program będzie finansowany ze środków budżetu województwa opolskiego.

Większość zaproponowanych w programie interwencji diagnostycznych znajduje odzwierciedlenie w rekomendacjach oraz w programie ministerialnym.

Wnioskodawca nie odniósł się do liczby transferowanych zarodków.

Nie zaproponowano żadnego poprawnie sformułowanego wskaźnika efektywności. W związku z powyższym kompleksowa ewaluacja programu będzie niemożliwa.

Na str. 58 programu Wnioskodawca wskazał na pozycję kosztową pn. „wolna kwota na badania diagnostyczne obecnie trudne do przewidzenia, a które zgodnie z ciągle poszerzającą się wiedzą medyczną mogą być istotne dla konkretnego przypadku”.

Po uwzględnieniu uwag Rady program może być ponownie rozpatrzony.

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.431.81.2022 „Szansa na rodzicielstwo dla mieszkańców Województwa Opolskiego w zakresie wsparcia diagnostyki i leczenia niepłodności”, data ukończenia luty 2023 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2022 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 16/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej z zakresu
szczepień przeciwko meningokokom typu B prowadzony wśród dzieci
w wieku od 2 miesiąca życia do 12 miesiąca życia urodzonych na
terenie gminy Miękinia na lata 2023-2026”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego: „Program polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko meningokokom typu B prowadzony wśród dzieci w wieku od 2 miesiąca życia do 12 miesiąca życia urodzonych na terenie gminy Miękinia na lata 2023-2026” pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

*Inwazyjna choroba meningokokowa (IChM) jest ciężką, gwałtownie postępującą chorobą bakteryjną wywołaną przez wtargnięcie dwoinek *Neisseria meningitidis* do krwi i/lub ośrodkowego układu nerwowego. IChM jest najczęstszą postacią zakażeń meningokokowych, zwykle przebiega jako sepsa (posocznica), ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub połączenie sepsy z równoczesnym zapaleniem opon mózgowych. Nawet w przypadku wczesnego zdiagnozowania choroby i zastosowania odpowiedniego leczenia zakażenie kończy się zgonem w 5-10% przypadków. W Polsce za największą liczbę zakażeń odpowiadają meningokoki serogrupy B*

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2023 r. szczepienia przeciwko meningokokom wskazuje się jako szczepienia zalecane m.in. niemowlętom od ukończenia 6 lub 8 tygodnia życia (w zależności od rodzaju szczepionki), a także dzieciom narażonym na ryzyko IChM, z wrodzonymi niedoborami odporności oraz z grup ryzyka zaburzeń odporności.

W ramach ocenianego programu zaplanowano szczepienia ochronne przeciwko meningokokom wśród dzieci od 2 do 12 miesiąca życia. Według przedstawionych założeń, szczepienia zostaną przeprowadzone u 80% populacji docelowej, jednak działania organizatora zmierzają do objęcia szczepieniami przewidzianej populacji w 100%. Projekt zakłada odbycie kwalifikacyjnej wizyty lekarskiej oraz przeprowadzenie schematu szczepień zgodnego z ChPL. Dodatkowo, zostanie

przeprowadzona edukacja w zakresie szczepień oraz ich korzyści i zagrożeń. Odbędzie się to podczas wizyty lekarskiej, za pomocą ulotek i plakatów, podczas wydarzeń społecznościowych oraz przy wykorzystaniu informacji w mediach społecznościowych i lokalnych gazetach.

Założone w projekcie programu interwencje oraz przewidziana populacja znajdują odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych. Większość odnalezionych rekomendacji zaleca rutynowe szczepienia przeciwko meningokokom u dzieci w przedziale między 2 miesiącem a 2 rokiem życia (ACIP 2020, AGDOH 2020, PHAC 2020, ATAGI 2018, SITKO 2017, WHO 2015, GoC 2015, AAP 2014, PIDAC 2014, JCVI 2014). W ramach działań profilaktycznych nacelowanych na chorobę meningokokową zaleca się także realizowanie działań edukacyjnych, skupionych na uświadamianiu opiekunów o ryzyku zdrowotnym związanym z tą chorobą. W edukacji należy uwzględnić informacje odnoszące się do charakteru zakażeń meningokokowych, wysokiej śmiertelności, trwałych następstw choroby, informacji o grupach ryzyka oraz ochrony jaką zapewniają szczepionki (ACIP 2020).

Również w opinii Rady Przejrzystości nr 75/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów dotyczących profilaktyki zakażeń meningokokowych stwierdzono zasadność finansowania szczepień przeciwko meningokokom, poprzedzonych badaniem lekarskim i połączonych z działaniami edukacyjnymi, przede wszystkim w grupach dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5 lat, zaś w innych grupach wiekowych u osób obarczonych czynnikami ryzyka, stosownie do ChPL poszczególnych preparatów.

Przedstawiony projekt PPZ wymaga natomiast wprowadzenia poprawek w zakresie celów programu, mierników efektywności, precyzyjnego określenia populacji docelowej, szczegółów realizacji działań edukacyjnych oraz ewaluacji.

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.431.82.2022 „Program polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko meningokokom typu B prowadzony wśród dzieci w wieku od 2 miesiąca życia do 12 miesiąca życia urodzonych na terenie gminy Miękinia na lata 2023-2026”, data ukończenia luty 2023 oraz raportu nr: OT.434.4.2021 „Profilaktyka zakażeń meningokokowych” z czerwca 2021 r.