



BP.401.56.2022.AG

**Protokół nr 3/2023
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 16 stycznia 2023 roku
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:01

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

1. Tomasz Hryniewiecki
2. Maciej Karaszewski
3. Marcin Lipowski
4. Tomasz Młynarski
5. Tomasz Pasierski
6. Jakub Pawlikowski
7. Janusz Szynkler
8. 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 Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ofev (nintedanibum) w ramach programu lekowego „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Beovu (brolicizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0) w ramach części B, tj. leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie chorych na raka piersi (mTNBC).
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi (eTNBC).
7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną chloroquinum we wskazaniach: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; porfiria skórna późna.
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną metforminum we wskazaniu: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

9. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną venlafaxinum we wskazaniu: bólowa polineuropatia cukrzycowa.

10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Pasierski zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt 5 i 6 proponowanego 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 (8 głosami „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji streścił raport w sprawie oceny leku Brukinsa (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0).

Rada wysłuchała stanowiska eksperta.

We wstępnej dyskusji głos zabrali Tomasz Pasierski i Janusz Szyndler.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Hryniewiecki.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska głos zabrali: Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Tomasz Pasierski, Jakub Pawlikowski i Tomasz Hryniewiecki.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie Ofev (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1).

Rada wysłuchała stanowiska eksperta.

We wstępnej dyskusji głos zabrali Janusz Szyndler i Tomasz Pasierski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dalszej części dyskusji głos zabrali Tomasz Pasierski i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Beovu (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0) w ramach części B, tj. leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME).

We wstępnej dyskusji głos zabrali Maciej Karaszewski i Janusz Szyndler.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W dalszej części dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski i Marcin Lipowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji omówił raport w sprawie leku Keytruda (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.9.FM. dot. leczenia chorych na raka piersi (ICD-10: C50) - leczenie chorych na raka piersi (mTNBC).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski i Jakub Pawlikowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji przedstawił raport w sprawie leku Keytruda (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na raka piersi (ICD-10: C50) - leczenie chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi (eTNBC).

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Janusz Szyndler i Tomasz Pasierski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dalszej części dyskusji głos zabrali Tomasz Pasierski i Jakub Pawlikowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 7. Tomasz Młynarski przedstawił projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną chloroquinum we wskazaniach: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; porfiria skórna późna.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Monika Urbaniak przedstawiła projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną metforminum we wskazaniu: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Tomasz Hryniewiecki, Monika Urbaniak, Janusz Szyndler i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Janusz Szyndler przedstawił projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną venlafaxinum we wskazaniu: bólowa polineuropatia cukrzycowa.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:17



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 7/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku
w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma
(ICD-10: C88.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120kaps., kod GTIN: 08720598340112, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że mechanizm RSS powinien być pogłębiony co najmniej do poziomu osiągnięcia efektywności kosztowej opisanej w ustawie.

Rada uważa, że zalecane jest objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM) wyłącznie w przypadku oporności i nawrotu choroby.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Makroglobulinemia Waldenströma (WM, Waldenström Macroglobulinemia) to chłoniak limfoplazmocytowy zlokalizowany w szpiku, którego komórki produkują monoklonalną immunoglobulinę IgM. Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje szpik kostny (czasami węzły chłonne i śledzionę) oraz który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B. Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65 roku życia. Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7/1 mln wśród mężczyzn oraz ~4/1 mln wśród kobiet.

Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w leczeniu dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM) po co najmniej jednej linii leczenia oraz u nie leczonych wcześniej i nie kwalifikujących się do standardowych schematów chemioimmunoterapii. Jako komparatory dla produktu Brukinsa wnioskodawca obrał schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) i schemat DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid) oraz

jako komparator dodatkowy ibrutynib, dla obu wnioskowanych populacji, tj.: pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii oraz pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia. Obecnie najczęściej stosowaną formą leczenia makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do wnioskowanego programu lekowego jest obserwacja (40%), schemat bendamustyna + rytuksymab (30%), schemat cyklofosfamid + rytuksymab + deksametazon (15%), schemat kladrybina + rytuksymab (15%) oraz plazmafereza. Wybór jako komparatorów schematów BR i DCR należących do grupy chemioimmunoterapeutyków budzi wątpliwości w świetle kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego (tj. potwierdzona diagnoza makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów: wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do immunochemioterapii), a ibrutynib ma dyskusyjne i niewielkie znaczenie jako komparator dodatkowy. Choć w krajach europejskich ibrutynib jest najczęściej stosowanym preparatem w II linii leczenia, to w Polsce w praktyce terapia tym lekiem nie będzie rozpoczynana u nowych pacjentów.

Według wytycznych PGSz 2022/2023 i MSAG 2022 w pierwszej linii leczenia, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do immunochemioterapii zaleca się rytuksymab w monoterapii. Zgodnie z opinią Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego (8. grudnia 2022 r) chorzy nie kwalifikujący się do immunochemioterapii np. z powodu przeciwwskazań lub nadwrażliwości na rytuksymab mogą być leczeni samą chemioterapią np. CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon), bendamustyną w monoterapii, czy bortezomib z dexametazonem.

Dowody naukowe

Analiza skuteczności

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie randomizowane III fazy - Aspen, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zanubrutynibu z ibrutynibem, w dwóch kohortach pacjentów, oraz jedno otwarte, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy - Trotman (2020), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących zanubrutynib z BR i DRC, jak i pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ramienia zanubrutynibu z badań Aspen i Trotman 2020 oraz dla schematów BR i DRC odpowiednio z 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011) oraz jednoramiennego badania II fazy Dimopoulos (2007) i retrospektywnego badania obserwacyjnego Paludo (2017). Dodatkowo przedstawiono porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC), na podstawie

danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu – ASPEN, jedno badanie schematu BR – Tedeschi 2015 oraz jedno schematu DRC – Dimopoulos 2007.

Porównanie pośrednie MAIC wykazało, iż leczenie zanubrutynibem było związane ze znamionym wydłużeniem mediany PFS i OS w porównaniu z BR oraz ze znamionym wydłużeniem mediany PFS w porównaniu z DR. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR oraz DRC również wskazało na przewagę zanubrutynibu.

Analiza bezpieczeństwa

W kohorcie 2 badania Aspen, w ramach długoterminowej oceny skuteczności, 35,7% pacjentów kontynuowało leczenie zanubrutynibem, co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 50% pacjentów. Łącznie odnotowano trzy zgony, które przypisane zostały zdarzeniom niepożądanym.

Stosowanie zanubrutynibu u w porównaniu ze schematem BR (porównanie pośrednie MAIC) wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia neutropenii, a ze schematem DRC nie różniło się w tym zakresie. Zestawienie wyników z badań dla zanubrutynibu wykazało, że częściej niż w schemacie BR występują biegunki, infekcje górnych dróg oddechowych, wysypka, ból głowy, małopłytkowość ≥ 3 . Stopnia i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, a rzadziej: małopłytkowość, neutropenia i zapalenie płuc ≥ 3 . Stopnia, a w porównaniu do schematu DRC stosowanie zanubrutynibu częściej wywoływało infekcje górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i prowadzące do zgonu a rzadziej neutropenia dowolnego stopnia i małopłytkowość.

Problem ekonomiczny

W populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii nie przedstawiono porównania z właściwym komparatorem (rytuksymab), brak jest także danych dotyczących jego dawkowania oraz czasu trwania terapii. Według szacunków wnioskodawcy analizy wykazały, że zastosowanie leku Brukinsa w miejsce schematu BR oraz DRC zarówno bez, jak i z RSS jest droższe i skuteczniejsze, wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Brukinsa w ramach programu lekowego, nastąpi istotny wzrost wydatków płatnika publicznego.

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2022, PBAC 2022, NCPE 2022, ZN 2022) u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub w I linii leczenia

u pacjentów, jednakże NICE nie zaleca stosowania leku u których nie można zastosować chemioimmunoterapii.

Główne argumenty decyzji

- *Skuteczność kliniczna i akceptowalny profil bezpieczeństwa inhibitorów kinazy Brutona (zanubrytynib, ibrutynib) w przypadku oporności i nawrotu makroglobulinemii Waldenstroma. Uznawane jako standard w takich przypadkach.*
- *Jedyny inhibitor BTK w Polsce w leczeniu makroglobulinemii Waldenstroma. Ibrutynib nie może być refundowany z powodów formalnych.*
- *Wśród inhibitorów BTK mniejsza toksyczność, zwłaszcza sercowo-naczyniowa (w porównaniu z ibrutynibem).*

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.4231.60.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrytynib) w ramach programu lekowego: » Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)«”; data ukończenia 4.01.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 8/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku

w sprawie oceny leku Ofev (nintedanibum) w ramach programu lekowego „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 100 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206444,*
- *Ofev (nintedanibum), kapsułki miękkie, 150 mg, 60, kaps., kod GTIN: 05909991206468,*

w ramach programu lekowego „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1173.0 Nintedanib i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości z uwagi na niepewność oszacowań uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. interstitial lung disease) to choroba wynikająca z uszkodzenia komórek otaczających pęcherzyki płucne, co prowadzi do uogólnionego zapalenia, bliznowacenia oraz włóknienia płuc.ILD występuje u części pacjentów w przebiegu ponad 200 jednostek chorobowych o znanej lub nieznannej etiologii. U 13–52% chorych zILD rozwija się choroba przebiegająca z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. progressive fibrosing interstitial lung disease). Wspólną cechą diagnostyczną PF-ILD jest rozpoznanie postępującego włóknienia płuc pomimo stosowania dostępnych obecnie opcji leczenia. Rokowanie niekorzystne, czas przeżycia wynosi 4-5 lat.

Aktualnie brak jest refundowanego aktywnego leczenia.

Dowody naukowe

Średni spadek FVC po 52 tygodniach badania INBUILD (randomizowane porównującym nintedanib z placebo) u pacjentów leczonych nintedanib + SoC był istotnie statystycznie mniejszy niż u pacjentów stosujących placebo + SoC (-80,8ml/rok vs. -187,8ml/rok; $p < 0,001$). Zmniejszenie tempa oszacowano na poziomie 57%. Stwierdzono również istotne statystycznie mniejsze ryzyko w grupie badawczej w porównaniu do kontrolnej w zakresie: absolutnego spadku FVC względem wartości wejściowych o $>5\%$ wartości należnej i o $>10\%$ wartości należnej oraz zmniejszeniem ryzyka spadku FVC o $>5\%$ / $>10\%$ względem wartości wyjściowych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w absolutnej zmianie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DLCO).

W ramach badania przedłużonego INBUILD-ON przedstawiono wyniki dla stosowania nintedanibu po 60 tygodniach od rozpoczęcia fazy przedłużonej.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w porównaniu nintedanib + SoC vs. placebo + SoC, na korzyść interwencji, dotyczącym wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzeniaILD lub zgonu w finalnej analizie wyników, obejmującej cały okres trwania badania INBUILD, u pacjentów którzy ukończyli ostatnią wizytę kontrolną lub przystąpili do badania INBUILD-ON.

Stosowanie nintedanib+SoC w porównaniu z placebo +SoC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia progresjiILD (definiowanej jako absolutny spadek FVC względem wartości wyjściowych o $\geq 10\%$ wartości należnej) lub zgonu.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym dla porównania nintedanib vs. placebo. Wartości HR wskazują jedynie na numeryczną przewagę ocenianej interwencji.

Analiza częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych wykazała istotną statystycznie przewagę placebo nad nintedanib pod względem występowania działań niepożądanych ogółem, (w tym ogółem z wyjątkiem progresjiILD), działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, działań niepożądanych prowadzących do trwałej redukcji dawki leku. Działanie niepożądane prowadzące do zgonu było jedynym punktem końcowym związanym z bezpieczeństwem stosowania terapii, w którym leczenie nintedanibem objawiało się przewagą nad placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi były biegunki, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, progresjęILD, spadek masy ciała oraz bóle brzucha.

EMA, FDA i MHRA informują o wystąpieniu potencjalnego zagrożenia wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrost śródbłonna naczyniowego (w tym nintedanibem).

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2021, SMC 2021, HAS 2021, IQWiG 2020/21, CADTH 2021, PBAC 2021).

Problem ekonomiczny

Stosowanie nintedanib + standardowe leczenie w miejsce standardowego leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR (z perspektywy NFZ) w wariancie bez RSS jest powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji oraz poniżej progu w wariancie z RSS. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w wariancie z RSS oszacowano na 100%. W scenariuszu podstawowym prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie ponad 10 mln PLN w roku 2023 oraz ponad 30 mln PLN w roku 2024.

Główne argumenty decyzji

- 1. Wykazana przewaga kliniczna zastosowania nintedanibu w stosunku do refundowanego standardowego leczenia.*
- 2. Obarczona dużą niepewnością efektywność kosztowa terapii przy proponowanym RSS.*
- 3. Pozytywne rekomendacje refundacyjne wiodących Agencji.*

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.4231.58.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego: »Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc ofenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)«”; data ukończenia 04.01.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

- Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 9/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku

w sprawie oceny leku Beovu (brolocizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” w ramach części B: leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Beovu (brolocizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp. strzyk. 0,165 ml, kod GTIN: 07613421034993, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” w ramach części B: leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Do rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki (ang. Diabetic Macular Edema, DME) może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej – choroby naczyń i tkanki siatkówki, w której dochodzi do przewlekłych zaburzeń krążenia i niedokrwienia tych struktur na tle cukrzycy. Prowadzić może do stopniowego pogorszenia widzenia, aż do jego całkowitej utraty. DME jest często obustronny, co w znacznym stopniu obniża jakość życia pacjentów.

Szacuje się, że w Polsce DME dotyczy ok. 50–60 tys. osób z cukrzycą, z czego ok. 40% to osoby poniżej 45. roku życia. Liczba nowych przypadków w ciągu roku wynosi ok. 10 000. Dane są szacunkowe, ponieważ w Polsce nie ma krajowego przesiewu retinopatii oraz jej rejestru.

Wytyczne praktyki klinicznej (ADA 2022, AAO 2022, PTD 2022, WHO 2020, UK 2020, IDE 2019, EURETINA 2017, PTO 2017, ICO 2017) wskazują, że złotym standardem w leczeniu DME są iniekcje doszklistkowe preparatów anti-VEGF (inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, ang. vascular endothelial growth factor) - bewacyzumab, ranibizumab i aflibercept. W przypadku nieskuteczności leczenia anti-VEGF (lub braku kwalifikacji do ich podania) zaleca się fotokoagulację laserową, dożylną kortykosteroidy (ETC) lub terapię skojarzoną - fotokoagulacja laserowa i iniekcje doszklistkowe anti-VEGF.

Brolocizumab (Beovu®) jest kolejnym produktem leczniczym z grupy inhibitorów VEGF dopuszczonym do obrotu przez EMA w leczeniu: neowaskularnej

(wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) oraz zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME).

W programie lekowym B.70 są dostępne trzy preparaty z grupy anty-VEGF (bewacyzumab, ranibizumab i aflibercept) oraz deksametazon. W pierwszej linii leczenia stosowany jest bewacyzumab (są już dostępne leki biopodobne), a po jego nieskuteczności w drugiej linii aflibercept lub ranibizumab (leki oryginalne). Deksametazon jest stosowany po nieskutecznym leczeniu lub obecności przeciwwskazań do anty-VEGF drugiej linii. Brolicizumab będzie stosowany w drugiej linii leczenia, dlatego jako komparatory ocenianej technologii wybrano aflibercept i ranibizumab.

Dowody naukowe

Analiza skuteczności

W trzech pierwotnych badaniach klinicznych porównywano brolicizumab z afliberceptem. Populację stanowili dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME. Były to badania wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT, III fazy – KESTREL i KITE (52. i 100. tygodniowy okres obserwacji). Metaanaliza wyników tych badań wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy brolicizumabem i afliberceptem w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowych punktów końcowych (w przypadku kilku z nich odnotowano i.s. różnicę na korzyść brolicizumabu). Wobec braku bezpośrednich badań porównujących brolicizumab z ranibizumabem, Wnioskodawca przeprowadził podwójne porównanie pośrednie, które wykazało, w zależności od punktu końcowego, istotną statystycznie różnicę na korzyść brolicizumabu lub brak i.s. różnic pomiędzy tymi lekami.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach KESTREL oraz KITE stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy brolicizumabem i afliberceptem w zakresie prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

W dniu 4 listopada 2021 r. producent w porozumieniu z EMA skierował do fachowych pracowników ochrony zdrowia komunikat dotyczący aktualizacji zaleceń w celu minimalizacji znanego ryzyka wystąpienia zapalenia śródgałkowego, w tym zapalenia naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki, u pacjentów leczonych brolicizumabem.

Problem ekonomiczny

W połączeniu z nieuwzględnieniem przyszłego prawdopodobnego wprowadzenia leków biopodobnych oraz zawyżenia cen komparatorów w przedłożonych analizach, przedstawione oszacowania kosztowe są wykonane w sposób nierzetelny, a oszacowana przez Wnioskodawcę cena progowa jest zawyżona w sposób znaczny.

Rada zwraca uwagę, iż w CHPL ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ampułkostrzykawkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka.

Główny argument decyzji

- *Przedstawiona analiza ekonomiczna jest wadliwa ponieważ opiera się na sprzecznym z CHPL założeniem umożliwiającym dzielenie ampułkostrzykawki pomiędzy kilku pacjentów.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: WS.4231.1.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Beovu (brolocizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0) w ramach części B, tj. leczenie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)”; data ukończenia 04.01.2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach
programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Zdaniem Rady Przejrzystości RSS powinien zostać pogłębiony z uwagi na niepewność oszacowań.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w populacji kobiet w Polsce, a zgodnie z danymi z 2019 roku stanowił 22,9% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet i był drugą przyczyną zgonów nowotworowych (za rakiem płuca). Trójjemny rak piersi stanowi szczególnie niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Komparatorem dla ocenianej technologii jest chemioterapia refundowana w Polsce (u pacjentów z rakiem piersi nawrotowym to: paklitaksel albo docetaksel, karboplatyna z gemcytabiną lub kapecytabina; u pacjentów z rakiem przerzutowym: doksorubicyna w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii, docetaksel i paklitaksel).

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 wzmacniając odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. Przedmiotowe wskazanie jest zgodne z ChPL.

Dowody naukowe

Do analizy klinicznej włączono badanie Keynote-355 na podstawie publikacji Cortes (2020) oraz Cortes 2022. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) oraz przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS) oceniane wg kryteriów RECIST 1.1.

Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią wpłynęło na istotnie statystycznie na: dłuższe przeżycie całkowite (HR 0,73 (95%CI: 0,55–0,95) $p=0,002$), zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,66 (95%CI: 0,50–0,88) $p=0,0018$), zwiększenie odpowiedzi na leczenie (OR 1,62 (95%CI: 1,01–2,06) $p=0,0460$). Należy jednak zauważyć, że polska populacja pacjentek (w porównaniu z populacją w badaniu) charakteryzowała się wyższą medianą wieku w momencie diagnozy oraz niższym przeżyciem całkowitym, dlatego istnieje ryzyko, że skuteczność pembrolizumabu w populacji polskiej, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-355.

W zakresie bezpieczeństwa najczęstsze zdarzenia raportowane w obu ramionach badania to anemia oraz neutropenia, a istotne różnice między interwencjami dotyczyły częstości występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym: ogółem (OR=3,94 (95%CI: 2,79–5,58) $p<0,001$), w tym ≥ 3 stopnia (OR=14,25 (95%CI: 5,21–39,02) $p<0,001$).

Wytyczne ESMO, ASCO i NCCN wskazują, że pembrolizumab stosuje się w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią jest droższe i skuteczniejsze. Analiza ekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej, dlatego RSS powinien zostać pogłębiony. Analiza wrażliwości wskazuje na niepewność oszacowania ICUR. Oszacowania wskazują również na wysokie dodatkowe wydatki po stronie płatnika publicznego. Dodatkowo, wpływ na budżet płatnika publicznego będzie systematycznie wzrastał w kolejnych latach w przypadku wprowadzenia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu głównie z powodu zwiększania odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego w kolejnych latach i długiego pozostawania w programie pacjentów dobrze odpowiadających na terapię.

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (HAS 2022, NICE 2022, G-BA 2022, CADTH 2022,

HIS/SMC 2022). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę alternatywnych metod leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę pembrolizumab we wnioskowanej populacji jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA.

Główne argumenty decyzji

- *Wyniki randomizowanego podwójnie zaślepionego wielośrodkowego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby.*
- *Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: WS.4231.2.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)«da we wskazaniu: miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami”; data ukończenia 05.01.2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach
programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Zdaniem Rady Przejrzystości RSS powinien zostać pogłębiony z uwagi na niepewność oszacowań dotyczących wielkości leczonej populacji.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w populacji kobiet w Polsce, a zgodnie z danymi z 2019 roku stanowił 22,9% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet i był drugą przyczyną zgonów nowotworowych (za rakiem płuca). Trójjemny rak piersi stanowi szczególnie niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Komparatorem dla ocenianej technologii jest chemioterapia refundowana w Polsce (m.in. doksorubicyna, epirubicyna, cyklofosfamid, paklitaxel oraz karboplatyna).

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 wzmacniając odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. Przedmiotowe wskazanie jest zgodne z ChPL.

Dowody naukowe

Do analizy klinicznej włączono badanie Keynote-522 na podstawie publikacji Schmid 2020 oraz Schmid 2022. Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią wpłynęło istotnie statystycznie na: większy

odsetek pacjentów osiągający całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR; OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], $p=0,001$), zwiększenie przeżycia wolnego od zdarzeń (HR=0.63; (95%CI: 0,48 to 0,82); $p<0,001$), a nieistotnie statystycznie na zwiększenie przeżycia całkowitego (HR=0,72; (95%CI: 0,51-1,02)). Należy jednak zauważyć, że polska populacja pacjentek (w porównaniu z populacją w badaniu) charakteryzowała się wyższą medianą wieku w momencie diagnozy oraz niższym przeżyciem całkowitym, dlatego istnieje ryzyko, że skuteczność pembrolizumabu w populacji polskiej, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-522.

W zakresie bezpieczeństwa najczęstsze zdarzenia raportowane w obu ramionach badania to anemia oraz neutropenia, a istotne różnice między interwencjami dotyczyły częstości występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym: ogółem (OR=3,94 (95%CI: 2,79–5,58) $p<0,001$), w tym ≥ 3 stopnia (OR=14,25 (95%CI: 5,21–39,02) $p<0,001$).

Pembrolizumab rekomendowany jest w najnowszych wytycznych w leczeniu okołooperacyjnym NCCN i wytycznych ASCO. Zalecenia odnoszą się do trójjemnego raka piersi wysokiego ryzyka, przy czym kryterium to odnosi się do chorych w stadium II-III.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią jest droższe i skuteczniejsze. Analiza wrażliwości wskazuje na niepewność oszacowania ICUR. Oszacowania wskazują również na wysokie dodatkowe wydatki po stronie płatnika publicznego. Dodatkowo, wpływ na budżet płatnika publicznego będzie systematycznie wzrastał w kolejnych latach w przypadku wprowadzenia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu głównie z powodu zwiększania odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego w kolejnych latach.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne dotyczące rekomendacji refundacyjnych ocenianej technologii medycznej (HAS 2022, NICE 2022, G-BA 2022, CADTH 2022). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych metody leczenia w ww. wskazaniu. W jednej rekomendacji (CADTH 2022) leczenie dorosłych pacjentów z trójjemnym rakiem piersi zalecane jest jedynie we wczesnym stadium choroby.

Główne argumenty decyzji

- Wyniki randomizowanego badania klinicznego dotyczące ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby.

- *Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz niepewności oszacowań co do wielkości leczonej populacji.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: WS.4231.3.2022 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) we wskazaniu: Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu”; data ukończenia 05.12.2022 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 3/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
chloroquinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną chloroquinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; porfirie skórna późna.

Uzasadnienie

W dniu 17 lutego 2020 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 33/2020) w przedmiocie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną chloroquinum w ocenianym wskazaniu. Jak podkreślono, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chlorochiny w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL oraz w porfirii skórnej późnej (PCT) potwierdzają zarówno badania naukowe, jak i wieloletnia praktyka kliniczna.

Niniejsza opinia stanowi aktualizację poprzednich opracowań pod kątem nowych wytycznych klinicznych oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa wskazanej technologii medycznej.

Od 2020 roku nie zmienił się znacząco stan wiedzy dotyczący zastosowania leku we wskazaniu dotyczącym PCT. Nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych, a jedynie opis przypadku (Adams 2020) dotyczący pacjenta, u którego stosowano flebotomię, a przez krótki okres również chlorochinę. W wyniku leczenia zmiany skórne uległy poprawie, jednak leczenie nie było dobrze tolerowane. W wyniku poprzednio przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziony został jeden dokument wytycznych klinicznych, dotyczący postępowania terapeutycznego w zaburzeniach pozawątrobowych związanych z HCV. Wskazano w nim, że standardem w przypadku PCT jest postępowanie zmniejszające zapasy żelaza w wątrobie obejmujące unikanie ekspozycji na światło, leki przeciwmalaryczne (chlorochina) oraz flebotomia.

Nowe wytyczne odnaleziono w zakresie chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL. W europejskich wytycznych EDF/EADV 2020 wskazano chlorochinę jako alternatywną opcję terapeutyczną w stosunku do leczenia

sterydami w liszaju płaskim paznokcia. Z kolei w niemieckich wytycznych DGRh/DOG 2021 zalecanym lekiem przeciwmalarycznym we wskazaniach reumatologicznych jest hydroksychlorochina. Jak zaznaczono, chlorochinę należy podawać tylko w wyjątkowych przypadkach, z uwagi na potencjalne wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem hydroksychlorochiną. W odnalezionych wytycznych dotyczących innych jednostek chorobowych nie odniesiono się do stosowania chlorochiny. W wytycznych EDF przedstawionych w poprzednim raporcie chlorochinę wskazano zaś jako jedną z opcji leczenia pojedynczych ciężkich przypadków twardziny miejscowej z przeciwwskazaniami lub niepowodzeniem standardowej terapii oraz jako jedną z opcji alternatywnych wobec sterydów w leczeniu liszaja paznokci.

W ramach aktualizacji dowodów naukowych odnaleziono zostały z kolei dwa przeglądy systematyczne. Celem przeglądu Kavandi 2021 była analiza skuteczności terapii stosowanych w reumatyzmie palindromicznym. Leki przeciwmalaryczne były najczęściej stosowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. W opinii autorów przeglądu dowody pochodzące z dostępnych badań nie są jednak wystarczające, aby stwierdzić, że leki modyfikujące przebieg choroby mogą zapobiec progresji do autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej. Jednocześnie przegląd miał istotne ograniczenia – poziom dowodów był niski, a w odnalezionych badaniach stosowane były różne kryteria klasyfikacyjne reumatyzmu palindromicznego.

Przegląd Schroeder 2022 dotyczył przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej, którego charakterystyka jest zbliżona do cech liszaja płaskiego jamy ustnej. Spośród pacjentów leczonych chlorochiną całkowitą remisję zmian zaobserwowano u 14 osób, zaś częściową u 3, natomiast w 2 przypadkach leczenie nie przyniosło efektu. Okres obserwacji w większości przypadków trwał kilka miesięcy. Około 66% pacjentów leczonych lekami przeciwmalarycznymi miało nawracające objawy, podczas gdy 34% uzyskało dobrą odpowiedź na leczenie. Ograniczeniem przeglądu jest niska częstotliwość badań raportujących skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w dłuższym czasie obserwacji. Jak podkreślono, hydroksychlorochina jest obecnie preferowana w stosunku do chlorochiny ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka retinopatii i miotoksyczności.

Natomiast przegląd systematyczny z metaanalizą Edington 2021 dotyczył bezpieczeństwa stosowania leków przeciwmalarycznych, jednak w populacji szerszej niż oceniana. Przeprowadzona analiza wskazała, że większość działań niepożądanych chlorochiny i hydroksychlorochiny była łagodna, nie odnotowano przy tym zgonu związanego z ich stosowaniem.

Uwzględniając przedstawione okoliczności Rada uznaje, że refundacja leków zawierających substancję czynną chloroquinum powinna być kontynuowana w ocenianym wskazaniu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.1.2023 (Aneks do raportu nr: OT.4321.58.2019, BOR.434.1.2017) „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia 10 stycznia 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 4/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości czterokrotnie - w latach 2013, 2015, 2017 i 2020 uznała za zasadną refundację leków zawierających metforminę we wskazaniach, dawkowaniu lub sposobie podawania odmiennych od określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opinia z 2020 roku oraz opinia z 2017 roku była uzasadniona tym, iż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy w zespole insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy potwierdzają zarówno badania naukowe, jak i wieloletnia praktyka kliniczna oraz opinie powołanych ekspertów.

Ponadto zwrócono uwagę na to, iż wzrastająca liczba przypadków insulinooporności powoduje zwiększenie ryzyka dalszych poważnych zaburzeń metabolicznych (otyłości, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub choroby wieńcowej). Zdaniem ekspertów upoważnia to do wsparcia farmaceutycznego, w którym metformina odgrywa znaczącą rolę.

Analiza publikacji, które pojawiły się po ostatniej opinii Rady wskazuje na potrzebę rozważenia zmiany stanowiska Rady.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Doi 2020 przeprowadzona metaanaliza wykazała, że metformina nie przyczynia się do zapobiegania wystąpieniu cukrzycy ciążowej (GDM) u kobiet z grupy wysokiego ryzyka (otyłość, zespół policystycznych jajników lub insulinooporność przedciążowa), gdy leczenie rozpoczyna się w ciąży (RR=1,03; 95%CI: 0,85-1,24).

Z kolei badanie RCT Larsen 2020, leczenie metforminą w grupie pacjentów z insulinoopornością i niewydolnością serca oraz obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) bez cukrzycy poprawiało wydolność mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie MVO₂, odnotowano również wzrost WMI, zmniejszenie masy ciała

oraz poziomu hemoglobiny glikowanej w porównaniu z PLC. Uzyskane efekty są obiecujące, jednak jak wskazują autorzy, ze względu na krótki czas obserwacji (3 miesiące) i niewielką grupę badaną (19 pacjentów stosujących metforminę) wymagają one potwierdzenia w kolejnych badaniach na dużą skalę.

W przypadku leczenia otyłości u dzieci i młodzieży w większości badań włączonych do przeglądu Masarwa 2021 wykazano IS różnicę na korzyść metforminy względem PLC w zakresie następujących punktów końcowych: BMI, BMI z-score i insulinooporności mierzonej wg wskaźnika HOMA-IR. Należy jednak wskazać na rozbieżności w otrzymywanych wynikach i znaczną heterogeniczność włączonych do przeglądu badań.

W przeglądzie systematycznym Farhondeh 2021 wykazano, że terapia metforminą nie miała znaczącego wpływu, na mierzone biomarkery, takie jak insulina, glukoza, HOMA-IR lub BMI w populacji pacjentów bez cukrzycy z chorobą nowotworową. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowanie dot. skuteczności MET u pacjentek onkologicznych z rakiem piersi i rakiem endometrium jest ograniczone z uwagi na dużą heterogeniczność i stronniczość włączonych badań klinicznych.

Odnalezione dowody wskazują na różnice w skuteczności metforminy w zależności od badanego wskazania oraz ocenianego punktu końcowego. W populacji kobiet z otyłością lub insulinoopornością oraz w populacji onkologicznej nie odnotowano korzyści z jej stosowania, natomiast w populacji pacjentów z niewydolnością serca oraz u dzieci i młodzieży z otyłością wykazano korzyść ze stosowania metforminy. Dane dla pacjentów onkologicznych oraz otyłych należy jednak traktować jako dodatkowe z uwagi na to, że w pierwszym przypadku nie zostało określone czy insulinooporność występowała, natomiast w drugim insulinooporność/stan przedcukrzycowy wystąpił u mniej niż połowy pacjentów.

W zakresie bezpieczeństwa metformina była związana z większą częstością działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w stosunku do placebo, jednak wskazano na akceptowalny profil bezpieczeństwa (Masarwa 2021).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.2.2023 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.62.2019, BOR.434.2.2017) „Metformina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia 12 stycznia 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 5/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
venlafaxinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną venlafaxinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Uzasadnienie

Zasadność finansowania ze środków publicznych, produktów leczniczych zawierających substancję czynną venlafaxinum, we wskazaniu bólowa polineuropatia cukrzycowa było już oceniane przez Radę Przejrzystości w 2013, 2015, 2017 i w 2020 roku. Wszystkie opinie Rady były pozytywne. Na potrzeby bieżącego zlecenia dokonano aktualizacji danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa venlafaxinum we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Zidentyfikowano nowe amerykańskie wytyczne dotyczące leczenia bólowej polineuropatii cukrzycowej (AAN 2022) i neuropatii cukrzycowej (ADA 2023) oraz polskie wytyczne leczenia objawowego bólu neuropatycznego w neuropatii cukrzycowej (PTD 2022). W wytycznych AAN oraz ADA autorzy zalecają stosowanie m.in. leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, do których należy venlafaxinum). Autorzy wskazali na podobną skuteczność SNRI w leczeniu bólu, do innych leków przeciwbólowych. Wytyczne PTD 2022 rekomendują venlafaxinum, w leczeniu pierwszego rzutu bólu neuropatycznego. Odnalezione zalecenia są zbieżne z danymi przedstawionymi w poprzednim raporcie AOTMiT z 2020 roku. Od chwili opracowania poprzedniej rekomendacji nie ukazały się nowe badania dotyczące stosowania venlafaxinum w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej. Wyniki przeglądów systematycznych (Riediger 2017, Trouvin 2017, Waldfogel 2017) przedstawione w poprzednim opracowaniu analitycznym wskazują, że venlafaxinum jest skuteczna i dobrze tolerowana w leczeniu bólu neuropatycznego.

Podsumowując, dostępne dowody naukowe uzasadniają kontynuowanie stosowania venlafaxinum w proponowanym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.3.2023 (Aneks do raportu nr: OT.4321.63.2019, BOR.434.3.2017), data ukończenia: 11 stycznia 2023 r.