



BP.401.10.2023.AG

**Protokół nr 10/2023
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 6 marca 2023 roku
w formie wideokonferencji**

Janusz Szyndler otworzył posiedzenie o godzinie 10:03

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

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

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Bogusław Machaliński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) + Yervoy (ipilimumabum) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” .
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1 - esterazy.
4. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimus we wskazaniu: angiomatoza.
5. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonum beta-1a we wskazaniu: leczenie dzieci w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.
6. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dimethylis fumaras we wskazaniu: leczenie dzieci w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.
7. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną colistinum we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek.
8. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dornasum alfa we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek.

9. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.
10. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego „Program profilaktyki zakażeń meningokokowych dla dzieci od 6 do 11 miesiąca życia w Ustce na lata 2023-2027”.
11. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Rada dopuściła przedstawiciela pacjentów oraz eksperta do udziału w posiedzeniu w zakresie pkt. 2.

Ad 2. 1) Analityk Agencji streścił raport dot. leku Opdivo (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Rada wysłuchała stanowisk przedstawiciela pacjentów oraz stanowiska eksperta.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

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

W dalszej części dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler, Adam Maciejczyk i Maciej Karaszewski.

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

2) Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raport dot. leku Yervoy (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler i Adam Maciejczyk.

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

Ad 3. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu dot. leku Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczyń naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1 - esterazy.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski i Dorota Kilańska.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 4. Maciej Karaszewski przedstawił projekt opinii Rady dot. kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimus we wskazaniu: angiomatoza.

W dyskusji głos zabrał Janusz Szyndler.

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

Ad 5. Projekt opinii Rady dot. kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonum beta-1a we wskazaniu: leczenie dzieci w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10:G35)” przedstawiła Monika Urbaniak.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 6. Monika Urbaniak przedstawiła projekt opinii Rady dot. kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dimethylis fumaras we wskazaniu: leczenie dzieci w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

W dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler, Monika Urbaniak i Anna Gręziak.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 7. Marcin Lipowski przedstawił projekt opinii Rady dot. kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną colistinum we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek.

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

Ad. 8 Projekt opinii Rady dot. kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dornasum alfa we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek przedstawił Marcin Lipowski.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad. 9 Dorota Kilańska przedstawiła projekt opinii Rady dot. kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

W dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler, Dorota Kilańska i Anna Gręziak.

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

Ad. 9 Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej Miasta Ustka na lata 2023-2027 z zakresu zakażeń meningokokowych dla dzieci od 6 do 11 miesiąca życia.

Projekt opinii Rady przedstawiła Anna Gręziak.

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

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 11. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:11.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 22/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu
lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku
i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN 05909991220501,*
- *Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909991220518,*

w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu stosowania Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) do poziomu efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.

Rada proponuje dodatkowo wprowadzić zapis w programie lekowym ograniczający stosowanie łączne Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w zaawansowanej nieoperacyjnej nawrotowej lub z przerzutami postaci płaskonabłonkowego raka przełyku dla populacji z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocena zasadności objęcia refundacją leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przełyku substancjami niwolumab i ipilimumab:

- *leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego obejmuje leczenie adiuwantowe niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczołowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.*
- *leczenie zaawansowanego raka przełyku obejmuje leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym*

nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (I linia leczenia).

Produkt leczniczy Opdivo wielokrotnie podlegał ocenie Agencji, a oceny te dotyczyły zasadności finansowania niwolumabu w leczeniu raka obejmującego m.in. płuco, nerki, pęcherz moczowy, drogi żółciowe, skórę, trzustkę i jelito grube. W zakresie ocenianych w ramach niniejszego wniosku wskazań, nie zidentyfikowano stanowisk i rekomendacji dotyczących leku Opdivo w leczeniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. W zakresie terapii raka przełyku, niwolumab był przedmiotem oceny Agencji w 2022 r. i uzyskał pozytywną rekomendację.

Dowody naukowe

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo (substancja czynna: niwolumab) w następujących wskazaniach terapeutycznych:

- leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;
- leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$, z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na dwóch badaniach randomizowanych CheckMate 577 oraz CheckMate 648, oceniających leczenie niwolumabem, odpowiednio w populacjach opisanych powyżej. W ramach analizy klinicznej wykazano, że:

- w populacji dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (leczenie uzupełniające) zarówno w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych subpopulacjach stwierdzono istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad placebo w czasie przeżycia bez objawów choroby. Różnica median między interwencją, a komparatorem po medianie obserwacji 24,4 miesiąca wyniosła dla raka płaskonabłonkowego 18,7 miesiąca w przypadku raka gruczołowego wyniosła ona 8,3 miesiąca. Dla późniejszego okresu obserwacji (publikacja Moehler 2021) różnica w populacji ogółem nadal była istotna statystycznie, na korzyść niwolumabu – różnica median wyniosła 12 miesięcy. Odsetek pacjentów bez wznowy choroby był wyższy w grupie stosującej niwolumab, w każdym badanym przedziale czasowym. Przewagę w stosowaniu niwolumabu stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących przeżycie bez przerzutów odległych, nawrotach choroby, ekspozycji na badane leczenie oraz

zastosowanie kolejnych terapii. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.

- w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 46% oraz istotnie niższym ryzykiem progresji choroby o 35%. Przewagę w stosowaniu niwolumabu stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.*
- w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 36%. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, nie wykazywali się natomiast istotnie niższym ryzykiem progresji choroby. Przewagę w stosowaniu niwolumabu stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.*

Analiza bezpieczeństwa:

- populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (leczenie uzupełniające):*

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (przewaga placebo nad niwolumabem). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

- Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia:*

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów stwierdzono istotne statystycznie różnice związane z rezygnacją z leczenia, płynącego z wystąpień zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem, jak i płynących z wystąpienia u pacjentów zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w przypadku zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem (przewaga chemioterapii nad niwolumabem+chemioterapią). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

- *Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia:*

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie związanych z rezygnacją z leczenia, płynącego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem, natomiast stwierdzono 3 razy większą szansę rezygnacji z leczenia w grupie interwencyjnej, przy wystąpieniu zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

W wytycznych ESMO 2022 i NCCN 2022 niwolumab jest zalecany (I, A). Wytyczne ESMO 2022 opisują również możliwość zastosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, wskazując jednocześnie na mniejszy odsetek odpowiedzi radiologicznych i zwiększone ryzyko wczesnej progresji choroby i zgonu [I, B].

Problem ekonomiczny

Stosowanie niwolumabu i ipilimumabu we wnioskowanych wskazaniach jest droższe i skuteczniejsze.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją obu wnioskowanych wskazań spowoduje wzrost kosztów płatnika publicznego.

W wyniku wyszukiwania w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego odnaleziono: 5 rekomendacji pozytywnych, w tym jedną warunkowo pozytywną. W 1 rekomendacji pozytywnej warunkowo (CADTH) wskazano na konieczność obniżenia ceny leku.

W pierwszej linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 negatywną. Negatywna rekomendacja NCPE 2021 wynika z zaproponowanej ceny leku. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania wnioskowanego leku.

Główne argumenty decyzji

- *udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab).*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr

OT.4231.67.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (nivolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego B.58 »Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)«”; data ukończenia 22.02.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 23/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w ramach programu
lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku
i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909990872442,*
- *Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN 0590999087245,*

w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu stosowania Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) do poziomu efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.

Rada proponuje dodatkowo wprowadzić zapis w programie lekowym ograniczający stosowanie łączne Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w zaawansowanej nieoperacyjnej nawrotowej lub z przerzutami postaci płaskonabłonkowego raka przełyku dla populacji z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocena zasadności objęcia refundacją leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przełyku substancjami niwolumab i ipilimumab.

Leczenie zaawansowanego raka przełyku obejmuje leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (I linia leczenia).

Produkt leczniczy Yervoy wielokrotnie podlegał ocenie Agencji. Oceny dotyczyły wskazań: zaawansowany rak jelita grubego, niedrobnokomórkowy/drobnokomórkowy rak płuca, międzybłoniak opłucnej, rak nerki,

rak nerkowokomórkowy, zaawansowany czerniak, sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4. We wnioskowanych wskazaniach lek Yervoy nie był oceniany przez Agencję.

Dowody naukowe

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się badaniu randomizowanym CheckMate 648, oceniającym leczenie ipilimumabem w populacji opisanej poniżej. W ramach analizy klinicznej wykazano, że:

- w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przetyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 36%. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, nie wykazywali się natomiast istotnie niższym ryzykiem progresji choroby. Przewagę w stosowaniu niwolumabu z ipilimumabem stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.

Analiza bezpieczeństwa:

- Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przetyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia:

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie związanych z rezygnacją z leczenia, płynącego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem, natomiast stwierdzono 3 razy większą szansę rezygnacji z leczenia w grupie interwencyjnej, przy wystąpieniu zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożadanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

Wytyczne ESMO 2022 opisują możliwość zastosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, wskazując jednocześnie na mniejszy odsetek odpowiedzi radiologicznych i zwiększone ryzyko wczesnej progresji choroby i zgonu [1, B].

Problem ekonomiczny

Stosowanie niwolumabu i ipilimumabu we wnioskowanym wskazaniu jest droższe i skuteczniejsze.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją obu wnioskowanych wskazań spowoduje wzrost kosztów płatnika publicznego.

W pierwszej linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przetyku odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 negatywną. Negatywna rekomendacja NCPE 2021 wynika z zaproponowanej ceny leku.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania wnioskowanego leku.

Główne argumenty decyzji

- *udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab).*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.67.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego B.58 »Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)«”; data ukończenia 22.02.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 24/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego
wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wrodzony nawracający obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest chorobą stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia w wyniku występowania obrzęku krtani. Cięża może nasilać, łagodzić lub pozostawać bez wpływu na objawy HAE-C1-INH a sam przebieg choroby może być różny w poszczególnych ciążach. Zaobserwowano, że im wcześniejszy jest wiek wystąpienia pierwszego napadu u pacjentki, tym objawy choroby są bardziej nasilone w ciąży. Obserwowano również pogorszenie przebiegu choroby w przypadkach, kiedy płód jest chory na HAE-C1-INH. Nasilenie napadów zmienia się w poszczególnych trymestrach. Największe obserwuje się w pierwszym (duże stężenie estrogenów) i trzecim trymestrze ciąży (bodźce mechaniczne – ruchy płodu oraz wzrost stężenia łożyskowych hormonów prolaktogennych). Charakterystyczne jest zwiększenie częstości występowania napadów brzusznych. Diagnostyka napadów brzusznych w ciąży jest niezwykle trudna. Uwidocznienie obrzęku ścian jelit lub płynu w jamie otrzewnowej potwierdza wystąpienie napadu, jednak często obraz ultrasonograficzny, zwłaszcza w zaawansowanej ciąży, jest niejednoznaczny, a potwierdzenie przynosi poprawa kliniczna po podaniu wlewu pdC1-INH. Napad brzuszny w ciąży może prowadzić do poronienia, porodu niewczesnego bądź przedwczesnego (PTA 2018).

Chorzy z HAE leczeni są w Polsce w ramach programu lekowego B.122: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”. Od marca 2022 roku do 9 lutego 2023 roku leczonych było łącznie 16 pacjentów. Aktualnie w ramach

programu B.122 refundowana jest jedynie terapia lanadelumabem, który zgodnie z ChPL i zapisami programu nie może być stosowany u kobiet w ciąży. W ciąży nie powinny być również stosowane kwas traneksamowy oraz danazol (PTD/PTA 2020, AWMF 2019). Berinert 2000 do wstrzykiwań podskórnych jest wskazany do stosowania w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczyń ruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Dowody naukowe

Wyniki badania COMPACT-OLE (Levy 2020, Craig 2019) wykazały, iż profilaktyka C1-INH (sc) jest bezpieczna i skuteczna u kobiet z HAE-C1INH. W badaniu udział wzięło 126 pacjentów, w tym 76 kobiet (60,3%) z czego 42 stanowiły kobiety w wieku rozrodczym. Podczas badania cztery kobiety zaszły w ciążę i zgodnie z protokołem zostały wycofane z dalszego leczenia, jednak obserwowano je po zaprzestaniu leczenia do porodu, w celu oceny wpływu stosowania C1-INH (sc) na przebieg ciąży. We wszystkich przypadkach ciąża przebiegała prawidłowo a u dzieci nie stwierdzono wrodzonych nieprawidłowości a wszystkie 4 pacjentki odpowiadały na leczenie.

Międzynarodowy rejestr (Fox 2021), który obejmował 11 ciąż u 10 pacjentek stosujących C1-INH w leczeniu napadu HAE i/lub profilaktykę wskazuje na skuteczność i bezpieczeństwo Berinertu w tej grupie pacjentek.

W retrospektywnym badaniu kohortowym Triggianese 2022 analizą objęto 168 ciąż u 87 kobiet z HAE. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania spontanicznych poronień pomiędzy obserwowanymi grupami pacjentek, które przyjmowały w czasie ciąży C1-INH, a grupą pacjentek, które nie przyjmowały C1-INH (11,7% vs 15,4%).

Według międzynarodowych wytycznych WAO/EAACI 2021 w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczyń ruchowego (HAE) u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią preferowany jest osoczo pochodny C1-INH. Lek ten wskazywany jest także jako lek pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE przez wszystkie odnalezione wytyczne (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018).

Eksperti kliniczni popierają finansowanie wnioskowanej technologii.

Problem ekonomiczny

Oszacowana populacja docelowa to ok. 10 kobiet rocznie. Koszt 6-miesięcznego (zgodnego z ChPL) stosowania leku Berinert 2000 u jednej pacjentki to ok. 2,6 mln PLN.

Główne argumenty decyzji

Berinert jest ludzkim inhibitorem C1-esterazy (z ludzkiego osocza) o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w HAE u ciężarnych pacjentek.

Aktualny program leczenia zapobiegawczego HAE obejmuje stosowanie lanadelumabu, który nie może być stosowany w przypadku ciąży.

Podsumowując, z związku z niezaspokojoną potrzebą medyczną w małej grupie chorych oraz potwierdzonej skuteczności Rada rekomenduje wydawanie zgód na finansowanie wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), z uwzględnieniem Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.4211.4.2023 „Berinert 2000 we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy”; data ukończenia 2 marca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 29/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków
zawierających substancję czynną sirolimus
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: angiomatoza

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimus w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: angiomatoza.

Uzasadnienie

Opinia dotyczy substancji czynnej sirolimus we wskazaniu pozarejestacyjnym: angiomatoza.

Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie: nr 83/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku oraz nr 132/2017 z dnia 22 maja 2017 roku dotyczącą refundacji sirolimus w powyższym wskazaniu.

Angiomatoza jest rzadkim schorzeniem należącym do malformacji naczyniowych, heterogennej grupy różnorodnych zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zwykle z dominującym jednym ich rodzajem.

Są to zmiany wrodzone, niepodlegające samoistnej inwolucji, które nie mają charakteru proliferacyjnego. Objawy kliniczne zaburzeń naczyniowych obejmują oszpecenie, przewlekły ból, nawracające infekcje, koagulopatię, dysfunkcję narządów, a nawet zgon. W przebiegu choroby obserwuje się pogorszenie objawów i jakości życia. Istnieje także potencjalne ryzyko transformacji zmiany w kierunku nowotworu złośliwego.

Odnaleziono 4 badania, dwa pierwotne:

Ji 2021 – wielośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w populacji chorych ze zdiagnozowaną postacią kliniczną anomalii naczyniowych i/lub z obecnymi klinicznie skomplikowanymi zmianami naczyniowymi i Maurani 2021 – wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne z fazą obserwacyjną przeprowadzone w populacji chorych z niskoprzepływowymi malformacjami naczyniowymi (ang. slow-flow malformations) oraz dwa wtórne;

Geurickx 2021 – przegląd systematyczny obejmujący opisy przypadków, serie przypadków i badania kliniczne opublikowane między 2010 r. a 1 maja 2019 r.

dotyczące leczenia sirolimusem pacjentów z wrodzonymi malformacjami naczyniowymi (każdego rodzaju, zgodnie z klasyfikacją ISSVA);

Wiegand 2022 – przegląd systematyczny badań pierwotnych opublikowanych do lipca 2021, dotyczących ogólnoustrojowej terapii sirolimusem wrodzonych malformacji limfatycznych w obrębie głowy i szyi u dzieci do 18 r.ż.

Wyniki:

Ji 2021

Spośród 126 pacjentów włączonych do badania, u 98 (77,8%) wystąpiła odpowiedź na sirolimus i zaobserwowano zmniejszenie objętości zmian chorobowych o ponad 20% w ciągu 12 miesięcy. Odsetek odpowiedzi był wyższy (>80%) u pacjentów ze zwykłymi malformacjami limfatycznymi, malformacjami żylnymi, naczyniakośródbłoniakiem kaposiform (ang. kaposiform hemangioendothelioma) i złożonymi malformacjami z wyraźnym komponentem żylnym i/lub limfatycznym, niż wśród pacjentów z malformacjami tętniczo-żylnymi ($p < 0,05$). Poprawę w ocenie nasilenia choroby i jakości życia uzyskano odpowiednio u 83,3% i 79,4% pacjentów.

Maurani 2021

Zmiany objętości malformacji naczyniowych na jednostkę czasu nie były statystycznie istotne dla populacji całościowej, jednak istotne statystycznie różnice zaobserwowano w grupie pacjentów z malformacjami limfatycznymi (średnia różnica [SD], $-0,005 [0,005]$). Sirolimus wykazał również pozytywny wpływ na odczuwanie bólu (szczególnie w przypadku złożonych wad rozwojowych), a także na krwawienia, sączenie, samoocenę skuteczności terapii i jakość życia.

Geurickx 2021

Po 6 miesiącach leczenia wielkość malformacji zmniejszyła się co najmniej u 67% ($n=10$) pacjentów z malformacjami żylnymi, u wszystkich pacjentów z brodawkowatymi VM ($n=10$) oraz u ponad 80% pacjentów z LM ($n=37$).

Wiegand 2022

Dotyczy ono leczenia malformacji limfatycznych u dzieci w obrębie głowy i szyi. Spośród 105 dzieci, 96 (91,4%) odpowiedziało na leczenie sirolimusem. U 95 pacjentów uzyskano odpowiedź częściową, natomiast u jednego noworodka zgłoszono odpowiedź całkowitą.

Wytyczne europejskie VASCERN-VASCA 2022 wskazują sirolimus podawany doustnie jako opcję leczenia malformacji limfatycznych. Sirolimus może być stosowany do leczenia zarówno rozproszonych, jak i zlokalizowanych malformacji limfatycznych. Jednocześnie wskazano, iż konieczne są dodatkowe badania pozwalające na określenie czasu trwania leczenia, uzyskanie wyników długoterminowych oraz informacji o działaniach niepożądanych.

W wytyczny włoskich SISAV 2022 zalecono leczenie sirolimusem (rapamycyną) pacjentów z zespołem gumiastych pęcherzyków znamionowych (ang. blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS) w celu uzyskania poprawy stanu skóry i opanowania krwawienia z jelit. Sirolimus jest również zalecany w przypadku objawowych, postępujących i opornych na leczenie konwencjonalne mikrotorbielowatych oraz mieszanych malformacji limfatycznych.

Wytyczne kliniczne i wyniki dostępnych badań naukowych wskazują na zasadność kontynuowania refundacji sirolimusu w angiomatozach, co potwierdza dotychczasowe wnioskowanie Rady Przejrzystości.

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 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr OT.422.1.5.2023 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.66.2019 OT.434.16.2017) „Sirolimus w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: angiomatoza”; data ukończenia 28 lutego 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 30/2023 z dnia 6 marca 2023 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferon beta-1a wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną peginterferon beta-1a we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Uzasadnienie

Peginterferon beta-1a był dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji w powyższym wskazaniu. W 2017 r., jak również w 2020 r. otrzymał pozytywne opinie Rady.

W dniu 12 czerwca 2017 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją leków zawierających peginterferon beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku od 12 lat. Jak podkreślono, wprowadzie nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leków zawierających tę substancję czynną u dzieci od 12 roku życia, jednak niektóre towarzystwa neurologiczne dopuszczają możliwość leczenia dzieci z SM. Odnotowano brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania ocenianej substancji w populacji pediatrycznej. Program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” od 1 września 2017 r. przewiduje leczenie peginterferonem beta-1a pacjentów w wieku od 12 roku życia (obecnie zmieniona nazwa na B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”).

Z wytycznych ABN 2015 i PTN 2016 oraz NHS 2019 przedstawionych w poprzednich raportach (2017 i 2019) wynika, że leki stosowane w populacji dorosłych, w tym fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a i teriflunomid, mogą być stosowane w populacji młodzieży w wieku 16-18 lat, a leczenie dzieci młodszych powinno odbywać się pod nadzorem neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie.

Przeprowadzona aktualizacja danych wykazała jeden dokument kanadyjskich wytycznych CMSWG 2020 odnoszących się do postępowania w stwardnieniu rozsianym u dzieci (ang. *Pediatric-Onset Multiple Sclerosis, POMS*). W wytycznych zaleca się wczesne rozpoczęcie leczenia POMS terapiami modyfikującymi przebieg choroby, które są zarejestrowane do stosowania w populacji dorosłych. Leczone dzieci i młodzież ze stwardnieniem rozsianym powinny być kompleksowo monitorowane.

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności peginterferon beta-1a w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku 12-18 lat. W badaniu Skarlis 2022 dot. skuteczności i bezpieczeństwa DMT stosowanych w pierwszej linii leczenia u pacjentów z POMS, odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Plegridy u jednego pacjenta. Podczas 36 miesięcznej terapii produktem leczniczym Plegridy nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

Odnaleziono również informacje dotyczące 2 badań klinicznych prowadzonych w populacji pediatrycznej odnoszące się do skuteczności peginterferonu beta-1a, z których jedno badanie zostało przerwane (ze względu na trudności w rekrutacji), natomiast drugie nadal trwa, przewidywana data zakończenia to rok 2029.

Biorąc powyższe dane pod uwagę Rada Przejrzystości uznaje, że od czasu wydania poprzedniej opinii nie pojawiły się nowe dane uzasadniające zmianę pozytywnej opinii dotyczącej refundacji leków zawierających substancję czynną peginterferon beta-1a w leczeniu pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29.

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 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr OT.422.1.7.2023, OT.422.1.7.2023 (Aneks do opracowania nr OT.4321.69.2019, OT.434.21.2017) „Fumaran dimetylu i peginterferon beta-1a we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” ; data ukończenia 1 marca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 31/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
fumaran dimetylu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:
leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego
B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną fumaran dimetylu we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Uzasadnienie

Fumaran dimetylu był dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji w powyższym wskazaniu. W 2017 r., jak również w 2020 r. otrzymał pozytywne opinie Rady. Jak podkreślono, wprawdzie nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leków zawierających tę substancję czynną u dzieci od 12 roku życia, jednak towarzystwa neurologiczne dopuszczają możliwość leczenia dzieci z SM w wieku <16 lat, pod warunkiem, iż będzie ono prowadzone w specjalnych klinikach pod opieką zespołu lekarskiego, składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu SM. Odnotowano brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania ocenianej substancji w populacji pediatrycznej.

Program lekowy B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10 G35)” przewiduje leczenie fumaranem dimetylu pacjentów w wieku od 12 roku życia.

Przeprowadzona aktualizacja danych wykazała jeden dokument kanadyjskich wytycznych CMSWG 2020 odnoszących się do postępowania w stwardnieniu rozsianym u dzieci (ang. Pediatric-Onset Multiple Sclerosis, POMS). W wytycznych zaleca się wczesne rozpoczęcie leczenia POMS terapiami modyfikującymi przebieg choroby, które są zarejestrowane do stosowania w populacji dorosłych. Leczone dzieci i młodzież ze stwardnieniem rozsianym powinny być kompleksowo monitorowane.

Dodatkowo zidentyfikowano badanie RCT CONNECT (Vermersch 2022) obejmujące szerszą populację niż oceniana tj. pacjentów w wieku 10-17 lat

(N=150) i oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo DMF w porównaniu z IFN β -1a. W badaniu CONNECT wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji (liczba pacjentów w wieku 10-12 lat wynosiła 15). W badaniu odnotowano, iż więcej pacjentów z POMS leczonych DMF było wolnych od nowych lub nowo powiększających się zmian T2-zależnych – odnotowano istotną względną redukcję o 62,0% (95% CI, 37,9%-76,7%; $p < 0,001$) w grupie DMF względem IFN β -1a. Również skorygowany ARR był niższy wśród pacjentów stosujących DMF w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem β -1a. Liczba zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) była zbliżona w grupach DMF i IFN β -1a i wystąpiła odpowiednio u 74 (94,9%) pacjentów leczonych DMF i u 69 (95,8%) w grupie IFN β -1a.

Z wytycznych ABN 2015 i PTN 2016 oraz NHS 2019 przedstawionych w poprzednich raportach (2017 i 2019) wynika, że leki stosowane w populacji dorosłych, w tym fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a i teriflunomid, mogą być stosowane w populacji młodzieży w wieku 16-18 lat, a leczenie dzieci młodszych powinno odbywać się pod nadzorem neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie.

Biorąc powyższe dane pod uwagę Rada Przejrzystości uznaje, że od czasu wydania poprzedniej opinii nie pojawiły się nowe dane uzasadniające zmianę pozytywnej opinii dotyczącej refundacji leków zawierających substancję czynną fumaran dimetylu w leczeniu pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29.

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 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr OT.422.1.7.2023, OT.422.1.7.2023 (Aneks do opracowania nr OT.4321.69.2019, OT.434.21.2017) „Fumaran dimetylu i peginterferon beta-1a we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” ; data ukończenia 1 marca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 32/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających
substancję czynną colistinum we wskazaniu pozarejstracyjnym:
pierwotna dyskineza rzęsek

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną colistinum we wskazaniu pozarejstracyjnym: pierwotna dyskineza rzęsek.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest ocena zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających kolistinę we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek (PCD – primary ciliary dyskinesia). Rada Przejrzystości kilkakrotnie pozytywnie opiniowała wymienioną substancję czynną w odniesieniu do ww. wskazania – ostatnia ORP nr 73/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 r. Niniejsza opinia stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim stanowisku Rady.

PCD to rzadkie, genetycznie heterogenne, pierwotne zaburzenie układu oddechowego charakteryzujące się przewlekłą chorobą górnych i dolnych dróg oddechowych. Obliczana częstość występowania PCD wynosi od 1/15000 do 1/30000 żywych urodzeń i prawdopodobnie jest niedoszacowana. PCD jest chorobą rozpoznawaną rzadko.

Kolistyna to cykliczny polipeptydowy lek przeciwbakteryjny, należący do grupy polimyksyn, które powodują uszkodzenie błony komórkowej bakterii. Polimyksyny działają wybiórczo na bakterie Gram-ujemne.

W aktualnym przeglądzie wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono nowych rekomendacji dotyczących zastosowania kolistyny we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek.

*W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedno pierwotne, jednośrodkowe badanie retrospektywne (Holgersen 2021) opisujące sposób postępowania w zakażeniach wywołanych przez *Achromobacter species* (AS) u pacjentów z PCD. Do badania włączono 136 pacjentów, u 26 z nich stwierdzono AS w wydzielinie z dróg oddechowych. Eradykację AS osiągnięto u 61,5% (16/26) pacjentów. Osiemnastu pacjentów przyjmowało antybiotyki wziewne,*

a najczęściej stosowanym była kolistyna (68,5% przypadków). Nie wskazywano wielkości dawek stosowanych leków ani danych dotyczących skuteczności leczenia w podziale na poszczególne preparaty.

We wcześniejszych opracowaniach AOTMiT przytoczono prace przeglądowe, których autorzy zwracali uwagę na brak wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność jakiegokolwiek terapii w pierwotnej dyskinezie rzęsek. Zalecane jest elastyczne i zindywidualizowane podejście do pacjenta. Stosowane schematy leczenia oparte są na zaleceniach dotyczących innych przewlekłych chorób płuc, najczęściej mukowiscydozy. W trakcie leczenia powinno się zwracać uwagę na utrzymanie czystości dróg oddechowych, racjonalne wykorzystanie antybiotyków w trakcie występujących infekcji bakteryjnych oraz unikanie szkodliwych czynników zewnętrznych, które mogą prowadzić do zaostrzeń choroby.

Podsumowując od wydania poprzedniej opinii nie pojawiły się nowe dowody naukowe wskazujące na konieczność zmiany dotychczasowego wnioskowania.

Uwzględniając powyższe dane Rada uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną colistinum we wnioskowanym 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. 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 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr OT.422.1.20.2023 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.65.2019) „Kolistyna, dornaza alfa we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek”; data ukończenia 03.03.2023.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 33/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających
substancję czynną dornasum alfa we wskazaniu pozarejstracyjnym:
pierwotna dyskineza rzęsek

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną dornasum alfa we wskazaniu pozarejstracyjnym: pierwotna dyskineza rzęsek.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest ocena zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających dornazę alfa we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek (PCD – primary ciliary dyskinesia). Rada Przejrzystości kilkakrotnie pozytywnie opiniowała wymienioną substancję czynną w odniesieniu do ww. wskazania – ostatnia ORP nr 74/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 r. Niniejsza opinia stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim stanowisku Rady.

PCD to rzadkie, genetycznie heterogenne, pierwotne zaburzenie układu oddechowego charakteryzujące się przewlekłą chorobą górnych i dolnych dróg oddechowych. Obliczana częstość występowania PCD wynosi od 1/15000 do 1/30000 żywych urodzeń i prawdopodobnie jest niedoszacowana. PCD jest chorobą rozpoznawaną rzadko.

Dornaza alfa jest rekombinowaną ludzką dezoksyrybonukleazą, wytwarzaną metodami inżynierii genetycznej; jest odpowiednikiem ludzkiego enzymu, hydrolizującego DNA zawarte w plwocinie przez co znacznie zmniejsza jej lepkość. Mimo słabych dowodów naukowych jest ona stosowana w PCD i jest uważana za skuteczną w praktyce klinicznej.

W aktualnym przeglądzie wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono nowych rekomendacji dotyczących zastosowania dornazy alfa we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek lub innych danych naukowych wskazujących na konieczność zmiany dotychczasowego wnioskowania.

We wcześniejszych opracowaniach AOTMiT przytoczono prace przeglądowe, których autorzy zwracali uwagę na brak wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność jakiegokolwiek terapii w pierwotnej dyskinezie rzęsek.

Zalecane jest elastyczne i zindywidualizowane podejście do pacjenta. Stosowane schematy leczenia oparte są na zaleceniach dotyczących innych przewlekłych chorób płuc, najczęściej mukowiscydozy. W trakcie leczenia powinno się zwracać uwagę na utrzymanie czystości dróg oddechowych, racjonalne wykorzystanie antybiotyków w trakcie występujących infekcji bakteryjnych oraz unikanie szkodliwych czynników zewnętrznych, które mogą prowadzić do zaostrzeń choroby.

Podsumowując od wydania poprzedniej opinii nie pojawiły się nowe dowody naukowe wskazujące na konieczność zmiany dotychczasowego wnioskania. Uwzględniając powyższe dane Rada uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną dornasum alfa we wnioskowanym 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. 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 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr OT.422.1.20.2023 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.65.2019) „Kolistyna, dornaza alfa we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek”; data ukończenia 03.03.2023.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 34/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
progesteronum we wskazaniach innych niż wymienione w
Charakterystyce Produktu Leczniczego: profilaktyka i leczenie ciąży
zagrożonej porodem przedwczesnym

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną progesteronum we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

Uzasadnienie

Poród przedwczesny (PTB) to poród, który następuje po 22., a przed 37. tygodniem ciąży. Jest on przyczyną ok. 70% zgonów noworodków nieobarczonych wadami wrodzonymi. Oceniana technologia była przedmiotem opiniowania Rady Przejrzystości w ocenianym wskazaniu czterokrotnie (w 2013, 2015, 2017 i 2020 r.) uzyskując pozytywne opinie. Od ostatniej oceny w roku 2020 ukazało się 7 rekomendacji klinicznych dotyczących zapobiegania porodowi przedwczesnemu. Cztery z nich odnosiły się bezpośrednio do tematyki podawania progesteronu dopochwowego (NICE 2022, SMFM 2021, FIGO 2021, SOGC 2020) oraz odnaleziono 9 przeglądów systematycznych dotyczących ocenianego wskazania.

W wytycznych klinicznych (WHO 2022, EAPM 2023, WAPM/PMF 2022) zwraca się uwagę na możliwość stosowania glikokortykosteroidów u kobiet z dużym ryzykiem PTB między 24 i 34 tygodniem ciąży. Według zaleceń i rekomendacji (NICE 2022, SMFM 2021, FIGO 2021, SOGC 2020) w leczeniu i profilaktyce PTB zaleca się także stosowanie progesteronu, wskazując jednocześnie na przewagę podawania dopochwowego w porównaniu do domięśniowego. Progesteron dopochwowy zmniejsza ryzyko porodu przed 34 tygodniem ciąży w ciążach pojedynczych wysokiego ryzyka. Biorąc pod uwagę kobiety z grupy wysokiego ryzyka PTB, bezwzględna redukcja ryzyka jest większa u kobiet z krótką szyjką macicy, dlatego leczenie może być najbardziej przydatne dla tych kobiet.

Rekomendacje nie są jednoznaczne w zakresie stosowania progesteronu w ciążach mnogich. Rekomendacja FIGO 2021 wskazuje, że stosowanie

progesteronu w celu profilaktyki porodu przedwczesnego w ciążach mnogich nie jest zalecane. Z kolei rekomendacja SOGC 2020, wskazuje, że u kobiet z ciążą bliźniaczą i z krótką szyjką macicy (≤ 25 mm w przezpochwowym badaniu USG, wykonanym 16 i 24 tygodniem ciąży) zaleca się dopochwową terapię progesteronem w celu zapobiegania spontanicznym przedwczesnym porodom.

Przeglądy systematyczne (Ferrari 2023, Boelig 2022, Conde-Agudelo 2022a, Conde-Agudelo 2022b, Romero 2022, Care 2021, D'Antonio 2021, EPPPIC 2021, Phung 2021) wskazują na niejednoznaczne dowody kliniczne na zastosowanie progesteronu w przypadku PTB.

Podsumowując, dostępne dane, głównie rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność zastosowania progesteronu w porodzie zagrażającym. W związku z powyższym Rada uznaje dalsze finansowanie produktów zawierających progesteron za zasadne.

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 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr OT.422.1.21.2023 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.64.2019) „Progesteron we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym”; data ukończenia 03.03.2023.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 35/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń
meningokokowych dla dzieci od 6 do 11 miesiąca życia
w Ustce na lata 2023-2027”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zakażeń meningokokowych dla dzieci od 6 do 11 miesiąca życia w Ustce na lata 2023-2027”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

*Inwazyjna choroba meningokokowa (IChM) (ICD-10: A39) 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.*

*Choroba meningokokowa charakteryzuje się szybkim narastaniem objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z towarzyszącą nagłą, napadową gorączką, bólami głowy, sztywnością karku, nudnościami, wymiotami oraz wysypką krwotoczną. Zakażenie *Neisseria meningitidis* może wywoływać posocznicę bez lub z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych. Zdarzają się przypadki o stosunkowo gwałtownym przebiegu. Do zgonu może dojść w przeciągu 1-2 dni od wystąpienia symptomów. Nawet w przypadku wczesnego zdiagnozowania choroby i zastosowania odpowiedniego leczenia, zakażenie kończy się zgonem w 5-10% przypadków, zazwyczaj w przeciągu 24-48h od wystąpienia objawów. Meningokoki stanowią istotny czynnik etiologiczny pozaszpitalnych zakażeń inwazyjnych głównie w populacji niemowląt. W Polsce od wielu lat za największą liczbę zakażeń odpowiadają meningokoki serogrupy B. W metaanalizie McMillan 2020 stwierdzono, że podanie szczepionki 4CMenB istotnie statystycznie redukuje liczbę przypadków zachorowań na IChM (o 75%). Obecnie w Polsce profilaktyka w postaci szczepień przeciwko meningokokom jest realizowana wyłącznie poprzez szczepienia dobrowolne (zalecane).*

Proponowany PPZ dotyczy profilaktyki zakażeń meningokokowych dla dzieci od 6 do 11 miesiąca życia zamieszkałych na terenie miasta Ustka oraz ich opiekunów prawnych.

Populacja wskazana przez wnioskodawcę znajduje odzwierciedlenie w rekomendacjach.

W opinii pediatrów, w Polsce niemowlę lub małe dziecko, ze względu na powszechne korzystanie ze żłobków i przedszkoli, powinno być w pierwszej kolejności zaszczepione przeciw meningokokom grupy B. Szczepienia przeciwko meningokokom są rekomendowaną w wytycznych metodą zapobiegania ciężkich infekcji meningokokami. Zaplanowane interwencje to: szczepienia przeciw meningokokom typu B (poprzedzone badaniem lekarskim), działania informacyjno-edukacyjne dla rodziców/opiekunów prawnych.

Koszt całkowity został oszacowany na 290 750 zł (58 150 zł rocznie). Przewidziano zaszczepienie rocznie ok. 70 dzieci. W ramach kosztów jednostkowych wskazano kwotę 795 zł/os. w tym: koszt 2 dawek szczepionki przeciwko meningokokom Bexsero – 720 zł (360 zł x 2), kwalifikujące do programu badanie lekarskie – 50 zł, wykonanie szczepienia – 25 zł.

W PPZ odniesiono się także do pozostałych kosztów realizacji programu, wskazując: 1500 zł – koszt akcji informacyjnej i edukacyjnej (druk ulotek, plakatów + edukacja zdrowotna), 1 000 zł – koszt ewaluacji i monitoringu programu. Program ma zostać sfinansowany z budżetu Gminy Miasto Ustka. Okres realizacji programu został wyznaczony na lata 2023-2027, z możliwością kontynuacji w kolejnych latach.

Podsumowując, Rada uznaje finansowanie proponowanego programu za zasadne pod warunkiem wprowadzenia korekt zawartych w raporcie analitycznym AOTMiT.

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.431.2.2023 „Program profilaktyki zakażeń meningokokowych dla dzieci od 6 do 11 miesiąca życia w Ustce na lata 2023-2027”; data ukończenia marzec 2023.