



BP.401.14.2023.MKZ

**Protokół nr 14/2023
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 3 kwietnia 2023 roku
w formie wideokonferencji**

Janusz Szyndler otworzył posiedzenie o godzinie 10:00

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

1. Damian Czyżewski
2. Dominik Gajewski
3. Tomasz Hryniewiecki
4. Maciej Karaszewski
5. Marcin Lipowski
6. Bogusław Machaliński
7. Adam Maciejczyk
8. Tomasz Młynarski
9. Tomasz Pasierski
10. Janusz Szyndler

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Aspaveli (pegcetakoplan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie:
 - 1) zasadności wprowadzenia zmian w opisie programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”,
 - 2) możliwości stosowania zamiennego lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie:
 - 1) zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatynibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii,
 - 2) zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatinibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

6. Przygotowanie opinii w sprawie:
 - 1) zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii,
 - 2) zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).
7. Przygotowanie opinii w sprawie:
 - 1) zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” oraz B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii,
 - 2) zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z leczeniem populacji pediatrycznej w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna.
9. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego
 - 1) „Program leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Oleśnicy w latach 2023-2024”,
 - 2) „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Gminy Miejskiej Starogard Gdański w latach 2023-2026”
10. Zakończenie posiedzenia.

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

Na wniosek członka Rady Prowadzący posiedzenie zmienił porządek obrad. Punkt 7 został przeniesiony jako 5 w kolejności punkt porządku obrad.

Zmieniony porządek obrad:

2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Aspaveli (pegcetakoplan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie:
 - 3) zasadności wprowadzenia zmian w opisie programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”,
 - 4) możliwości stosowania zamiennego lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie:

- 3) zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” oraz B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii,
 - 4) zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z leczeniem populacji pediatrycznej w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”.
6. Przygotowanie opinii w sprawie:
- 3) zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatynibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii,
 - 4) zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatinibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).
7. Przygotowanie opinii w sprawie:
- 3) zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii,
 - 4) zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporażna.
9. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego
- 3) „Program leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Oleśnicy w latach 2023-2024”,
 - 4) „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Gminy Miejskiej Starogard Gdański w latach 2023-2026”
10. Zakończenie posiedzenia.

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła zmieniony porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował raport dot. leku Aspaveli (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią.

Rada wysłuchała stanowisk przedstawiciela pacjentów i eksperta, którzy odpowiedzieli również na pytania członków Rady.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Bogusław Machaliński.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska Rady głos zabrali: Maciej Karaszewski, Janusz Szyndler, Adam Maciejczyk i Bogusław Machaliński.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji streścił raport dot. leku Tecentriq (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej.

Rada wysłuchała stanowisk eksperta i przedstawiciela pacjentów, którzy odpowiedzieli również na pytania członków Rady.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska głos zabrali: Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Damian Czyżewski i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu w sprawie zmian w opisie programu lekowego B.122 dot. leczenia zapobiegawczego chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu oraz możliwości stosowania zamiennego lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach ww. programu lekowego.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler, Adam Maciejczyk i Tomasz Hryniewiecki.

Projekty opinii Rady przedstawił Tomasz Hryniewiecki.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji opinii Rady głos zabrali: Janusz Szyndler, Tomasz Hryniewiecki i Maciej Karaszewski.

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

- 1) Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w opisie programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)” (załącznik nr 3 do protokołu);
- 2) Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie możliwości stosowania zamiennego lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach programu lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)” (załącznik nr 4 do protokołu).

Ponadto, Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) zdecydowała o braku zakreśleń w opinii dot. stosowania zamiennego lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach programu lekowego B.122.

Ad 5. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu w sprawie zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynibum z programu lekowego B.3 dot. leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego, B.10 dot. leczenia pacjentów z rakiem nerki oraz B.53 dot. leczenia wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki do katalogu leków refundowanych w chemioterapii oraz zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z leczeniem populacji pediatrycznej w ramach programu lekowego B.3.

Projekty opinii Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dyskusji głos zabrali Janusz Szyndler i Tomasz Pasierski.

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

- 1) Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” oraz B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii (załącznik nr 5 do protokołu),
- 2) Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z leczeniem populacji pediatrycznej w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji streścił raport w sprawie zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatynibum z programu lekowego B.3 dot. leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego do katalogu leków refundowanych w chemioterapii oraz zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatinibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego.

Projekty opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji głos zabrali:

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

- 1) Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatynibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii” (załącznik nr 7 do protokołu);
- 2) Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatinibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji streścił raport w sprawie zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum z programu lekowego B.3 dot. leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego do katalogu leków refundowanych w chemioterapii oraz zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego.

Projekty opinii Rady przedstawił Marcin Lipowski.

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

- 1) Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15,

C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii (załącznik nr 9 do protokołu);

- 2) Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją, w katalogu leków refundowanych w chemioterapii, produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Myselase (import docelowy) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna, a projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska uczestniczyli: Tomasz Młynarski, Janusz Szyndler i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 9 1) Analityk Agencji omówił projekt programu polityki zdrowotnej miasta Oleśnica z zakresu leczenia niepłodności, a projekt opinii Rady przedstawił Damian Czyżewski.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Damian Czyżewski i Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

2) Analityk Agencji omówił projekt programu polityki zdrowotnej gminy miejskiej Starogard Gdański z zakresu leczenia niepłodności, a projekt opinii Rady przedstawił Dominik Gajewski.

Głos zabrał Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:04.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 38/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Aspaveli (pegcetakoplan)
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową
hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295,*
- *Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301,*

w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego:

- *w sekcji dawkowanie: „wydłużenie czasu między dawkami lub przerwanie podawania możliwe na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia”;*
- *w sekcji monitorowanie leczenia: „wykonywanie pakietu badania układu dopełniacza (C3, czynnik H, czynnik B, czynnik I p ciała anty H, p ciała anty-I. C5b 9 oraz aktywność MCP na krwinkach białych)”, dodanie do oznaczeń liczby retikulocytów;*
- *możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku – allo-HSCT;*
- *doprecyzowanie wskazania dla pegcetakoplanu „niedokrwistość rozumiana jako niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn (niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i in.)”;*
- *dodanie obowiązku szczepień w przypadku kwalifikacji do leczenia pegcetakoplanem;*
- *czasowego wyłączenia z leczenia w przypadku ciąży i karmienia piersią;*

Rada Przejrzystości zgłasza następującą uwagę do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: ze względu na fakt, że do podawania pegcetakoplanu niezbędna

jest strzykawkowa pompa infuzyjna, jego koszt powinien zostać sfinansowany przez wnioskodawcę w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) jest nabytym klonalnym zaburzeniem krwiotwórczej komórki macierzystej, dotyczącym wszystkich linii krwiotworzenia, charakteryzującym się zwiększoną wrażliwością krwinek na działanie układu komplementu i objawiającym się niedokrwistością hemolityczną, zakrzepicą i niewydolnością szpiku. Przyczyną jest mutacja somatyczna genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) na chromosomie X, który koduje enzym odpowiedzialny za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. W następstwie dochodzi do obniżonej ekspresji lub braku ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. PNH zaliczana jest do chorób rzadkich, zachorowalność wynosi 1-1,3/mln/rok. Występuje równie często u obu płci, w każdym wieku, najczęściej pomiędzy 25. a 45. r.ż. Najczęstszą przyczyną zgonu jest zakrzepica.

Produkt leczniczy Aspaveli nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W leczeniu PNH Agencja oceniła refundowany ekulizumab (2016) oraz aktualnie nierefundowany rawulizumab (2021, 2022).

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT PEGASUS, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pegcetakoplanu (PEG) z ekulizumabem (EKU) u dorosłych pacjentów z PNH i poziomem hemoglobiny < 10,5 g/dl, po leczeniu ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. Po 4-tygodniowej fazie wstępnej, w której wszyscy pacjenci otrzymywali PEG razem z EKU, losowo przydzielono pacjentów do podskórnej monoterapii pegcetakoplanem (41 pacjentów) lub dożylnego ekulizumabu (39 pacjentów).

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego PEG okazał się być lepszy od EKU pod względem zmiany stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do 16. tygodnia. Skorygowana średnia zmiana od wartości początkowej wyniosła 2,37 g/dl w grupie pegcetakoplanu i -1,47 g/dl w grupie ekulizumabu, dla średniej różnicy między terapiami wynoszącej 3,84 g/dl w 16. tyg. (potwierdzono superiority).

W 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora, 85% pacjentów w grupie PEG nie wymagało transfuzji krwi, podczas gdy w grupie leczonej EKU 15%.

Odnotowano ponadto bezwzględny spadek liczby retikulocytów po pegcetakoplanie i nieznaczny wzrost po zastosowaniu ekulizumabu (potwierdzono equivalence PEG z EKU).

W zakresie aktywności LDH skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w grupie PEG wyniosła -15 ± 43 U/l oraz -10 ± 71 U/l w grupie EKU (nie potwierdzono hipotezy non-inferiority).

Wyniki FACIT-F (Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia) wzrosły w grupie PEG o 9,2 punktów i uległy obniżeniu w przypadku EKU o 2,7 punkty, uzyskując skorygowaną średnią różnicę 11,9 punktów w 16. tyg. badania (różnica klinicznie istotna). Ponadto u 73% pacjentów w grupie PEG odnotowano ≥ 3 -punktowy wzrost wyników FACIT-F w 16. tyg. w porównaniu z 0% w grupie EKU (zmiana klinicznie istotna).

W 16. tygodniu badania większy odsetek pacjentów w grupie pegcetakoplanu w porównaniu do ekulizumabu wykazywał normalizację parametrów hematologicznych: HGB (34% vs. 0%), liczby retikulocytów (78% vs. 3%), aktywności LDH (71% vs. 15%), stężenia bilirubiny całkowitej (63% vs. 8%).

W 16. tyg. badania PEGASUS pacjenci w grupie PEG uzyskiwali przeważnie lepsze wyniki niż pacjenci z grupie EKU w kwestionariuszu jakości życia EORTC QLQ-C30. Klinicznie znaczącą poprawę u pacjentów leczonych PEG stwierdzono dla następujących dziedzin/skal: globalny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie ról, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie i duszność.

Po 32-tygodniowym okresie otwartej próby, w trakcie którego wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan, kluczowe parametry utrzymywały się na zbliżonym poziomie. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami PEG-PEG oraz EKU-PEG po 48 tygodniach obserwacji w zakresie zmiany średniego stężenia hemoglobiny, aktywności LDH, bezwzględnej liczby retikulocytów oraz wyniku dla oceny zmęczenia wg FACIT.

Wśród ograniczeń badania wskazuje się:

- niewielką liczbę pacjentów (łącznie 80 osób);
- względnie krótki czas fazy randomizowanej, obejmującej porównanie z aktywnym komparatorem (16 tygodni);
- projekt wstępnej fazy badania (run-in) oparty na schemacie EKU + PEG dla wszystkich włączonych pacjentów, gdyż ramię komparatora nie spełniło założenia dotyczącego porównania leczenia pacjentów kontynuujących terapię ekulizumabem z terapią pegcetakoplanem.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane podczas 16-tygodniowego leczenia, odnotowano u 88% pacjentów otrzymujących pegcetakoplan i 87% otrzymujących ekulizumab. Najczęstsze w grupach pegcetakoplanu i ekulizumabu były reakcje w miejscu

wstrzyknięcia (37% vs 3%), biegunka (22% vs. 3%), przełom hemolityczny (10% vs 23%), ból głowy (7% vs. 23%), zmęczenie (5% vs 15%). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i występowała we wczesnym okresie, żaden nie skutkował przerwaniem leczenia. Przypadki biegunki były przeważnie łagodnymi pojedynczymi epizodami. Przełom hemolityczny zgłoszono u 10% pacjentów otrzymujących pegcetakoplan i u 23% otrzymujących ekulizumab.

W okresie otwartym, do 48 tygodni obserwacji, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ pacjentów) w obydwóch grupach leczonych pegcetacoplanem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26% pacjentów), hemoliza (19%), zapalenie nosogardła (16%), biegunka (13%). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne postępowania w leczeniu PNH nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Najnowsze wytyczne niemieckie (DGHO 2022) ujmują pegcetakoplan w algorytmie postępowania klinicznego. W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, funkcjonują trzy warunkowe (NICE 2022, SMC 2022, HAS 2023) i jedna wydana w specjalnym trybie (G-Ba 2023).

Problem ekonomiczny

Jako komparator przyjęto stosowanie ekulizumabu. Stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest tańsze i lepsze w wariancie z RSS. W wariancie bez uwzględniania RSS stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest droższe i lepsze.

Przedstawiono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej testowano m.in. opcjonalne scenariusze dyskontynuacji, alternatywną długość horyzontu czasowego wagi użyteczności. Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej (osiągnięcia ICUR poniżej progu opłacalności) pegcetakoplanu w wariancie z RSS wynosi 82% (w tym 56% prawdopodobieństwo dominacji).

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS wskazują, że po objęciu refundacją leku Aspaveli w pierwszym roku refundacji koszty pozostaną na porównywalnym poziomie, natomiast w drugim roku refundacji koszty będą nieznacznie niższe dla płatnika.

Główne argumenty decyzji

1. Wykazana skuteczność kliniczna leku pegcetakoplan w leczeniu pacjentów z niedokrwistością po leczeniu ekulizumabem w PNH w okresie kilkumiesięcznym.

2. Efektywność kosztowa ocenianej technologii.

Uwaga Rady:

Rada zwraca uwagę na potrzebę sfinansowania niezbędnych szczepień przez wnioskodawcę w przypadku zakwalifikowania do terapii pegcetakoplanem.

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.4231.65.2022 „Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5); data ukończenia 21.03.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu
lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Tecentriq (atezolizumab) , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml, kod GTIN: 07613326025546,*
- *Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 05902768001167,*

w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia lepszej efektywności kosztowej terapii.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie stanowiska Rady Przejrzystości w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- *Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml, kod GTIN: 07613326025546,*
- *Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 05902768001167,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach

platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego.

Produkt leczniczy Tecentriq jest obecnie refundowany w trzech innych wskazaniach w ramach PL B.6:

- leczenie pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, stopień zaawansowania klinicznego IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia),
- w kolejnych liniach we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, stopień zaawansowania klinicznego IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia),
- w leczeniu pierwszej linii chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji).

Dowody naukowe

Do analizy włączono 1 badanie RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu vs BSC jako leczenie uzupełniające po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu – IMpower010.

Ocena skuteczności

W okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. odnotowano różnice na korzyść zastosowania atezolizumabu w zakresie liczby zgonów (14,2% zgonów w ramieniu ATEZO oraz 29,1% zgonów w ramieniu BSC). Ponadto 3 letnie przeżycie całkowite w analizowanej populacji chorych w grupie ATEZO wyniosło 89,1% w porównaniu do 77,5% w grupie BSC, a 5-letnie OS wyniosło odpowiednio 84,8% vs 67,5%. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie atezolizumabu w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. było związane z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia o 58% w porównaniu z ramieniem BSC.

Wyniki badania wskazują, że zastosowanie ATEZO w okresie obserwacji wynoszącym 34,2 mies. w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej było związane z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 57%.

Ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami badania IMpower010 zastosowanie atezolizumabu w porównaniu z BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 \geq 50% (populacja zbliżona do wnioskowanej) w czasie okresu obserwacji 32 mies., związane było z częstszym występowaniem takich zdarzeń jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane. Ponadto u 29% pacjentów z ramienia ATEZO wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania dawki ATEZO, a u 19% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Atezolizumab jest wymieniany przez 3 odnalezione wytyczne kliniczne: amerykańskie NCCN 2023, NCI 2023 oraz amerykańsko-kanadyjskie ASCO/CCO 2022 jako rekomendowana opcja terapii u pacjentów po przeprowadzonej resekcji.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa.

Wyniki analizy kosztów użyteczności wskazują, iż stosowanie atezolizumabu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ATEZO vs BSC wyniósł [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami, które wynikają z niekompletności danych związanych z zbyt krótkim okresem obserwacji pacjentów oraz z różnicą w opisie populacji pacjentów objętej wnioskiem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje (G-BA 2023, SMC 2022, PBAC 2022), dwie pozytywne warunkowe (NICE 2022, CADTH 2022) oraz jedną negatywną (HAS 2022).

W pozytywnych rekomendacjach SMC 2022 i PBAC 2022 podkreślono opłacalność kosztową terapii atezolizumabu w porównaniu z BSC oraz dodatkowo w rekomendacji PBAC 2022 fakt, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na atezolizumab, ponieważ częstość nawrotów po resekcji wczesnego raka płuca jest wysoka, a obecnie nie ma dostępnych metod immunoterapii dla tej populacji.

Główne argumenty decyzji

- *udowodniona skuteczność kliniczna schematu leczenia z zastosowaniem leku Tecentriq (atezolizumab).*

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.423.1.2.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)«”; data ukończenia 23 marca 2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 50/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku

w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w opisie programu lekowego: B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)” - objęcie refundacją leczenia ludzkim inhibitorem C1-esterazy, zapisy uwzględniające zmianę leczenia u kobiet w ciąży oraz uwzględnienie w kryteriach włączenia pacjentów z udokumentowanymi atakami w obrębie twarzy i narządów płciowych, oprócz brzucha, krtani i gardła.

Uzasadnienie

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) występuje z częstością 1/50 000–150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 chorych; w Polsce zarejestrowano >340 chorych, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Występują dwa typy: HAE-1 (hereditary angioedema type 1) związany z osoczym niedoborem C1-INH (80-85% chorych) oraz HAE-2 (hereditary angioedema type 2) związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH (15% chorych).

Średnia długość życia pacjentów z HAE jest ograniczona z powodu nadal występujących zgonów z uduszenia, wczesne rozpoznanie i szybkie zastosowanie skutecznej terapii zapewnia bezpieczeństwo i znacznie poprawia jakość życia. Stanem zagrożenia życia związanym z HAE jest obrzęk krtani, zwłaszcza podczas pierwszego epizodu w przebiegu choroby (śmiertelność 15–33%).

Rada Przejrzystości w stanowisku nr 36/2023 z 27 marca 2023 roku uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10; D84.1), od warunkiem ograniczenia kosztu nowych leków do kosztu refundowanego już lanadelumabu.

Wpływ na budżet płatnika jest trudny do oszacowania. Głównymi ograniczeniami analizy jest niepewność odnośnie wpływu proponowanych zmian na liczebność populacji leczonej w ramach ocenianego programu lekowego. Uwzględnienie w kryteriach włączenia pacjentów z udokumentowanymi atakami w [REDAKTOWANO] wiąże się rocznym kosztem leczenia (dla jednego pacjenta) produktem Berinert 2000/3000 [REDAKTOWANO].

Ludzki inhibitor C1 - esterazy wskazywany jest jako lek pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) przez wszystkie wytyczne (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018, AWMF 2019). Lek ten zalecany jest zarówno w populacji ogólnej pacjentów z HAE, jak i w populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią.

Koszt ludzkiego inhibitor C1 - esterazy powinien być podobny do kosztu aktualnie refundowanego w ramach programu lekowego B122, lanadelumabu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4220.37.2022, OT.4221.51.2022 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.122 »Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)« oraz możliwości stosowania [REDAKTOWANO] lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach programu lekowego B.122”; data ukończenia 30.03.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CSL Behring GmbH, Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (CSL Behring GmbH, Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: CSL Behring GmbH, Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 51/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
lanadelumabum albo ludzki inhibitor C1-esterazy we wskazaniach
pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne stosowanie zamiennie lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy, czyli terapii dostępnej dotychczas i nowo wprowadzanej do refundacji w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”, w przypadku nieskuteczności jednej z nich lub jej nietolerancji.

Uzasadnienie

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) występuje z częstością 1/50 000–150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 chorych; w Polsce zarejestrowano >340 chorych, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Występują dwa typy: HAE-1 (hereditary angioedema type 1) związany z osoczymym niedoborem C1-INH (80-85% chorych) oraz HAE-2 (hereditary angioedema type 2) związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH (15% chorych).

Średnia długość życia pacjentów z HAE jest ograniczona z powodu nadal występujących zgonów z uduszenia, wczesne rozpoznanie i szybkie zastosowanie skutecznej terapii zapewnia bezpieczeństwo i znacznie poprawia jakość życia. Stanem zagrożenia życia związanym z HAE jest obrzęk krtani, zwłaszcza podczas pierwszego epizodu w przebiegu choroby (śmiertelność 15–33%).

Rada Przejrzystości w stanowisku nr 36/2023 z 27 marca 2023 roku uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10; D84.1), pod warunkiem ograniczenia kosztu nowych leków do kosztu refundowanego już lanadelumabu.

Dowody naukowe dotyczące stosowania zamiennego lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1 esterazy są bardzo ograniczone i nie wskazują na różnicę

w skuteczności obu leków, a zawarte są w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Buttgereit 2021 obejmującym pacjentów stosujących LANA w profilaktyce długoterminowej HAE (N=34), w którym część pacjentów przyjmowała wcześniej z tego samego powodu C1-INH, a dwoje pacjentów zmieniło terapię z LANA na C1-INH. Nie opublikowano badań bezpośrednio porównujących C1-INH z LANA. Analiza porównawcza Fridmana (2020) wykazała podobną skuteczność C1-INH i LANA we względnej redukcji ryzyka wystąpienia napadów HAE w porównaniu z placebo oraz większą redukcję liczby bezwzględnej napadów.

Wpływ na budżet płatnika jest trudny do oszacowania. Głównymi ograniczeniami analizy jest niepewność odnośnie wpływu proponowanych zmian na liczebność populacji leczonej w ramach ocenianego programu lekowego.

Niedostateczna kontrola objawów HAE powinna skłonić do optymalizacji leczenia, w tym do rozważenia zmiany leku stosowanego w długoterminowej profilaktyce. W wytycznych towarzystw naukowych nie odniesiono się bezpośrednio do zmiany leczenia z C1-INH na leczenie LANA, ani do zmiany leczenia z LANA na leczenie C1 INH, jednak według opinii wszystkich ekspertów takie zmiany leczenia są uzasadnione klinicznie i taki zapis powinien znajdować się w treści programu lekowego B.122.

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 na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4220.37.2022, OT.4221.51.2022 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.122 »Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)« oraz możliwości stosowania zamiennego lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach programu lekowego B.122”; data ukończenia 30.03.2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 52/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku

w sprawie zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitinibum

Rada Przejrzystości uważa za zasadne przeniesienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitinibum z programów lekowych:

- *B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”,*
- *B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” oraz*
- *B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”*

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie

Decyzja dotyczy przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynib z programów lekowych:

- *B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”,*
- *B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” oraz*
- *B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”*

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Zdaniem ekspertów liczebność populacji po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib nie ulegnie zmianie.

Wytyczne PTOK 2017 wskazują, że obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem II linii, w przypadku oporności na imatynib lub jego nietolerancji, jest sunitynib.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.22.2023 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynib”; data ukończenia 30 marca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 53/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
sunitinibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z GIST

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sunitinibum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- C15 nowotwór złośliwy przełyku;
- C15.0 szyjna część przełyku;
- C15.1 piersiowa część przełyku;
- C15.2 brzuszna część przełyku;
- C15.3 górna trzecia część przełyku;
- C15.4 środkowa trzecia część przełyku;
- C15.5 dolna trzecia część przełyku;
- C15.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przełyku;
- C15.9 przełyk, umiejscowienie nieokreślone;
- C16 nowotwór złośliwy żołądka;
- C16.0 wpust;
- C16.1 dno żołądka;
- C16.2 trzon żołądka;
- C16.3 ujście odźwiernika;
- C16.4 odźwiernik;
- C16.5 krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone;
- C16.6 krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone;
- C16.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka;
- C16.9 żołądek, umiejscowienie nieokreślone;
- C17 nowotwór złośliwy jelita cienkiego;
- C17.0 dwunastnica;

- C17.1 jelito czcze;
- C17.2 jelito kręte;
- C17.3 Uchyłek Meckela;
- C17.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego;
- C17.9 jelito cienkie, umiejscowienie nieokreślone;
- C18 nowotwór złośliwy jelita grubego;
- C18.0 jelito ślepe;
- C18.1 wyrostek robaczkowy;
- C18.2 okrężnica wstępująca;
- C18.3 zgięcie wątrobowe;
- C18.4 okrężnica poprzeczna;
- C18.5 zgięcie śledzionowe;
- C18.6 okrężnica zstępująca;
- C18.7 esica;
- C18.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita grubego;
- C18.9 okrężnica, umiejscowienie nieokreślone;
- C19 nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 nowotwór złośliwy odbytnicy;
- C48 nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;
- C48.0 przestrzeń zaotrzewnowa;
- C48.1 określona część otrzewnej;
- C48.2 otrzewna, umiejscowienie nieokreślone;
- C48.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;

w populacji pediatrycznej.

Uzasadnienie

Decyzja dotyczy populacji pediatrycznej, która zgodnie z zapisami programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” ma dostęp do leczenia sunitynibem, natomiast leczenie tej grupy pacjentów stanowi wskazanie pozarejestacyjne.

Ta grupa nowotworów jest bardzo rzadka w populacji pediatrycznej. Wytyczne europejskie (ESMO 2022) oraz amerykańskie (NCCN 2022) nie różnicują sposobu leczenia względem populacji dorosłej czy pediatrycznej.

Liczebność populacji po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib nie ulegnie zmianie. Przewidywana liczba pacjentów: pojedynczy w skali roku.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.22.2023 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynib”; data ukończenia 30 marca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 54/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
w sprawie zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej
produktów leczniczych zawierających imatinibum

Rada Przejrzystości uważa za zasadne przeniesienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatinibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST) są najczęstszymi mięsakami występującymi w obrębie przewodu pokarmowego. Wywodzą się z pluripotencjalnych komórek pnia, z czego >90% posiada mutację genu kodującego białko transbłonowe z aktywnością kinazy tyrozynowej (białko KIT, CD-117).

Wyróżnia się postać niezłośliwą i agresywną GIST. Stopień agresywności zależy między innymi od mutacji, która przyczyniła się do powstania nowotworu. Do najczęściej występujących przyczyn GIST zalicza się uszkodzenia w genie KIT (80-85%), uszkodzenia w genie PDGFRa (ang. platelet-derived growth factor receptor alpha) (5-10%) oraz tzw. „typ dziki” GIST (ok.10%). W Polsce diagnozuje się około 200-300 przypadków rocznie, z czego 30% stanowią przypadki w stadium zaawansowanym choroby.

Imatynib rekomendowany jest przez wszystkie wytyczne jako I linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym GIST. Ponadto zalecany jest również w leczeniu adjuwantowym GIST.

Imatynib refundowany jest leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego w ramach programu B.3, we wskazaniach: dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors –GIST) oraz adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)– dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Wskazanie refundacyjne proponowane w katalogu chemioterapii zgodne są z zapisami ChPL imatynibu, za wyjątkiem możliwości stosowania w populacji pediatrycznej, które zostało dopuszczone w programie B.3.

Zgodnie z oszacowaniami AOTMiT przeniesienie imatynibu do katalogu chemioterapii nie powinno spowodować zmiany liczebności populacji docelowej, a co za tym idzie kosztów leku. Prawdopodobne oszczędności będą wynikać ze zmniejszenia kosztów świadczeń towarzyszących podaniu leku.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.18.2023 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających imatynib”; data ukończenia 30 marca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 55/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
imatinibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z GIST

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną imatinibum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- C15 nowotwór złośliwy przełyku;
- C15 nowotwór złośliwy przełyku;
- C15.0 szyjna część przełyku;
- C15.1 piersiowa część przełyku;
- C15.2 brzuszna część przełyku;
- C15.3 górna trzecia część przełyku;
- C15.4 środkowa trzecia część przełyku;
- C15.5 dolna trzecia część przełyku;
- C15.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przełyku;
- C15.9 przełyk, umiejscowienie nieokreślone;
- C16 nowotwór złośliwy żołądka;
- C16.0 wpust;
- C16.1 dno żołądka;
- C16.2 trzon żołądka;
- C16.3 ujście odźwiernika;
- C16.4 odźwiernik;
- C16.5 krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone;
- C16.6 krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone;
- C16.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka;
- C16.9 żołądek, umiejscowienie nieokreślone;
- C17 nowotwór złośliwy jelita cienkiego;

- C17.0 dwunastnica;
- C17.1 jelito czcze;
- C17.2 jelito kręte;
- C17.3 Uchyłek Meckela;
- C17.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego;
- C17.9 jelito cienkie, umiejscowienie nieokreślone;
- C18 nowotwór złośliwy jelita grubego;
- C18.0 jelito ślepe;
- C18.1 wyrostek robaczkowy;
- C18.2 okrężnica wstępująca;
- C18.3 zgięcie wątrobowe;
- C18.4 okrężnica poprzeczna;
- C18.5 zgięcie śledzionowe;
- C18.6 okrężnica zstępująca;
- C18.7 esica;
- C18.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita grubego;
- C18.9 okrężnica, umiejscowienie nieokreślone;
- C19 nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 nowotwór złośliwy odbytnicy;
- C48 nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;
- C48.0 przestrzeń zaotrzewnowa;
- C48.1 określona część otrzewnej;
- C48.2 otrzewną, umiejscowienie nieokreślone;
- C48.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;

w populacji pediatrycznej.

Uzasadnienie

Opinia dotyczy substancji czynnej imatynib we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48) w populacji pediatrycznej.

Imatynib w ocenianym wskazaniu jest aktualnie refundowany w programie lekowym B.3, w tym w populacji pediatrycznej. Nowotwory GIST są niezwykle rzadkie u dzieci, 1-2 przypadki rocznie. Odnalezione wytyczne (ESMO 2022, NCCN

2023, Spanish Group for Sarcoma Research 2016) nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania imatynibu u dzieci. Natomiast imatynib jest dopuszczony do leczenia w populacji pediatrycznej w innych wskazaniach, takich jak przewlekła białaczka szpikowa Ph+ oraz ostra białaczka limfoblastyczna Ph+.

Główne argumenty decyzji

1. Aktualnie imatynib jest dostępny dla populacji pediatrycznej w programie lekowym B.3.
2. Imatynib jest stosowany w populacji pediatrycznej w innych wskazaniach.
3. Brak wpływu na budżet płatnika.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.18.2023 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających imatynib”; data ukończenia 30 marca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 56/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku

w sprawie zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum

Rada Przejrzystości uważa za zasadne przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenibum z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie

Leczenie sorafenibem pacjentów z GIST, zarówno w ramach programu lekowego B.3, jak i proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii, stanowi wskazanie pozarejestacyjne (off-label). Do terapii sorafenibem kwalifikowani są dorośli pacjenci z histopatologicznie potwierdzonym zaawansowanym/przerzutowym GIST, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia imatynibem i sunitynibem. Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.

W wyniku analizy aktualnego piśmiennictwa odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania sorafenibu w leczeniu GIST. Wytyczne polskie (PTOK 2019), jak i amerykańskie (NCCN 2023), pozycjonują sorafenib w III linii terapii paliatywnej, tj. w przypadku progresji po leczeniu standardowymi terapiami I i II rzutu – w warunkach polskich po stosowaniu imatynibu i sunitynibu.

Zmiana kategorii dostępności refundacyjnej sorafenibu nie powinna mieć istotnego wpływu na liczebność populacji. Zgodnie z zapisami proponowanego załącznika do katalogu chemioterapii, kryteria włączenia do leczenia sorafenibem mają być poszerzone, względem aktualnego programu B.3, o pacjentów z nowotworami zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19). Biorąc jednak pod uwagę, że GIST są zaliczane do nowotworów rzadkich, a umiejscowienie w zgięciu esiczo-odbytniczym spotykane jest bardzo rzadko, włączenie kodu C19 do ww. załącznika nie powinno wpłynąć na zmianę liczebności populacji docelowej. Kryteria kwalifikacji do terapii sorafenibem w ramach chemioterapii nie zawierają ograniczeń zawartych w programie lekowym B.3, co nie będzie miało wpływu na liczebność populacji, ponieważ każdy chory musi być prowadzony zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami monitorowania leczenia przy stosowaniu terapii systemowej, czy to preparatami w ramach programu lekowego, czy też

prowadzenia leczenia z katalogu chemioterapii. Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej nie zgłosił uwag do proponowanych zapisów w załączniku do katalogu chemioterapii dotyczącym sorafenibu.

Przeniesienie produktów leczniczych zawierających sorafenib z programu lekowego B.3 do katalogu leków refundowanych w chemioterapii powinno spowodować spadek wydatków płatnika publicznego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.19.2023 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenib”; data ukończenia 30 marca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 57/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych związanych z GIST

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

C15 nowotwór złośliwy przełyku;

C15.0 szyjna część przełyku;

C15.1 piersiowa część przełyku;

C15.2 brzuszna część przełyku;

C15.3 górna trzecia część przełyku;

C15.4 środkowa trzecia część przełyku;

C15.5 dolna trzecia część przełyku;

C15.8 zmiana przekraczająca granice przełyku;

C15.9 przełyk, nieokreślony;

C16 nowotwór złośliwy żołądka;

C16.0 wpust;

C16.1 dno żołądka;

C16.2 trzon żołądka;

C16.3 ujście odźwiernika;

C16.4 odźwiernik;

C16.5 krzywizna mniejsza żołądka, nieokreślona;

C16.6 krzywizna większa żołądka, nieokreślona;

C16.8 zmiana przekraczająca granice żołądka;

C16.9 żołądek, nieokreślony;

C17 nowotwór złośliwy jelita cienkiego;

C17.0 dwunastnica;

C17.1 jelito czcze;

C17.2 jelito kręte;

C17.3 Uchyłek Meckela;

- C17.8 zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego;*
- C17.9 jelito cienkie, nieokreślone;*
- C18 nowotwór złośliwy jelita grubego;*
- C18.0 jelito ślepe;*
- C18.1 wyrostek robaczkowy;*
- C18.2 okrężnica wstępująca;*
- C18.3 zgięcie wątrobowe;*
- C18.4 okrężnica poprzeczna;*
- C18.5 zgięcie śledzionowe;*
- C18.6 okrężnica zstępująca;*
- C18.7 esica;*
- C18.8 zmiana przekraczająca granice okrężnicy;*
- C18.9 okrężnica, nieokreślona;*
- C19 nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;*
- C20 nowotwór złośliwy odbytnicy;*
- C48 nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;*
- C48.0 przestrzeń zaotrzewnowa;*
- C48.1 określona część otrzewnej;*
- C48.2 otrzewna, nieokreślona;*
- C48.8 zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej.*

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest ocena zasadności kontynuacji finansowania ze środków publicznych leków zawierających sorafenib we wskazaniach pozarejestacyjnych. W odniesieniu do omawianych wskazań Rada Przejrzystości dwukrotnie pozytywnie opiniowała wymienioną substancję czynną (ORP nr 138/2016 z dnia 16 maja 2016 r. oraz ORP nr 106/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.). Niniejsza opinia aktualizuje dane zawarte w poprzednim stanowisku Rady.

W wyniku przeprowadzonej analizy aktualnego piśmiennictwa odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania sorafenibu w leczeniu GIST. Wytyczne polskie (PTOK 2019) wskazują na możliwość leczenia sorafenibem po niepowodzeniu poprzednich terapii imatynibem i sunitynibem (jako III linia terapii paliatywnej). Analogicznie wytyczne amerykańskie (NCCN 2023) rekomendują sorafenib jako dodatkową terapię w przypadku progresji po leczeniu standardowymi dostępnymi terapiami I i II rzutu. Podobne rekomendacje kliniczne zostały przedstawione we wcześniejszych opiniach Rady (NCCN 2015, PTOK 2014 oraz ESMO 2014). W Polsce zastosowanie sorafenibu w leczeniu GIST w populacji chorych, u których imatynib i sunitynib były

nieskuteczne, jest nadal jedyną dostępną refundowaną opcją terapeutyczną. W przypadku progresji nowotworu po sorafenibie zaleca się włączenie chorego do badań klinicznych z nowymi lekami, które w badaniach I fazy wykazały obiecującą aktywność.

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

Uwzględniając powyższe dane, Rada uznaje za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenib we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.19.2023 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenib”; data ukończenia: 30 marca 2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 40/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu:
miastenia ciężka rzekomoporaźna

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Mytelase (ambenonii chloridum), tabletki 10 mg, we wskazaniu miastenia ciężka rzekomoporaźna.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Miastenia jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autooprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni. U około 15% chorych występuje samoistna remisja. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia glikokortykosteroidami lub immunosupresyjnego.

We wszystkich wytycznych klinicznych zaleca się stosowanie jako początkowego leczenia inhibitorów cholinoesterazy (AChEI). W pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie pirydostygminy (jako zalecany lek pierwszego rzutu lub wskazywany jako najczęściej stosowany). W przypadku niepowodzenia terapii AChEI należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapią immunosupresyjną albo przeprowadzić zabieg chirurgiczny (tymektomia).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia jedynym refundowanym inhibitorem acetylocholinoesterazy we wskazaniu miastenia jest bromek pirydostygminy w postaci tabletek drażowanych (Mestinon). Dodatkowo, bromek pirydostygminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Mestinon retard) oraz w postaci syropu (Mestinon syrup) jest sprowadzany w analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego.

Lek Mytelase (ambenonii chloridum) to inhibitor acetylocholinoesterazy stosowany w leczeniu objawowym miastenii. Podmiot odpowiedzialny zaprzestał wprowadzania tego produktu do obrotu na terytorium Polski. Wygasa też ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wnioskowany produkt jest

obecnie sprowadzany z zagranicy na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza, którego zasadność została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. W 2022 r. wydano 37 zgód na sprowadzenie produktu, sprowadzono zaś 553 opakowania. Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją takiego produktu – wówczas jest on wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe. W omawianym okresie decyzje takie wydano wobec 8 pacjentów, na podstawie czego zrefundowanych zostało 181 opakowań na łączną kwotę 7 182,08 zł netto.

Dowody naukowe

W ramach przeglądu odnaleziono dwie prace opisujące serie przypadków dotyczących leczenia chlorkiem ambenonium pacjentów z miastenią. W publikacji Schwab 1955 wskazano, że spośród 50 pacjentów, u których wypróbowano ten lek, 41 kontynuowało leczenie i uważało, że jego dostosowanie jest lepsze niż w przypadku bromku neostygminy lub bromku mestinonu. Pozostali pacjenci wrócili do pierwotnego leczenia. 17 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie, zgłosiło zmniejszenie działań niepożądanych w porównaniu z poprzednim lekiem, a kolejnych 20 pacjentów z serii, którzy również kontynuowali leczenie, zgłosiło bardzo wyraźne przedłużenie działania w porównaniu do poprzednio stosowanego leku. Autorzy badania stwierdzili, że chlorek ambenonium jest nieco silniejszy i działa około dwa razy dłużej niż neostygmina lub Mestinon i ma mniej skutków ubocznych dotyczących przewodu pokarmowego.

W publikacji Westerberg 1955 przedstawiono opis serii przypadków 30 pacjentów stosujących chlorek ambenonu (Mysuran), a wcześniej stosujących neostygminę, bromek pirydostygminy lub pirofosforan tetraetylu. W ocenie autorów chlorek ambenonu jest skuteczny w leczeniu miastenii. Jego siła i czas działania są większe niż w przypadku pirydostygminy lub neostygminy. Toksyczne działanie ambenonu, które jest mniejsze niż neostygminy i większe niż pirydostygminy, obejmuje zarówno nadaktywność przywspółczulną, jak i pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

Dodatkowo, przegląd Cochrane Mehndiratta 2014 stwierdza, że z wyjątkiem jednego małego i niejednoznacznego badania dotyczącego neostygminy podawanej donosowo, nie przeprowadzono żadnych innych randomizowanych kontrolowanych badań dotyczących stosowania AChEI w miastenii. Odpowiedź na AChEI w badaniach obserwacyjnych jest jednak tak wyraźna, że trudno byłoby uzasadnić randomizowane, kontrolowane badanie, które pozbawiłoby uczestników grupy placebo leczenia.

Problem ekonomiczny

W świetle danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego cena jednostkowa leku Mytelase wynosi 39,68 zł. Ekspersi w swoich opiniach wskazują, że oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego u od 2 % do 10% chorych z miastenią. Przyjmując, że leczenie chlorkiem ambenonium podejmie około 570 pacjentów, roczny koszt leczenia w szacowanej populacji docelowej wyniesie około 361,9 tys. zł. Po zwiększeniu o 25 liczby pacjentów w kolejnym roku, koszty leczenia w drugim roku refundacji wyniosą około 377,8 tys. zł.

Główne argumenty decyzji

- W świetle opinii ekspertów klinicznych, dla części pacjentów leczenie lekiem Mytelase jest jedyną tolerowaną opcją terapeutyczną w ramach pierwszej linii.*
- Wytyczne GNS 2016 stwierdzają, że chlorek ambenonium podawany doustnie może być stosowany zamiast doustnego bromku pirydostygminy w przypadku nietolerancji bromku związanej z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.*
- W rekomendacjach HAS z lat 2016, 2011 i 2006, dotyczących okresowej oceny Mytelase, wskazuje się, że rzeczywista korzyść ze stosowania tego produktu leczniczego pozostaje znaczna. W dokumencie szwedzkiej agencji TLV z 2020 r. pozytywnie oceniono wniosek o podwyższenie ceny leku, uzasadniając decyzję tym, że Mytelase jest ważną opcją terapeutyczną w leczeniu miastonii.*
- Koszty dla płatnika publicznego wynikające z importu wnioskowanego produktu leczniczego będą niskie.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.1.2023 „Mytelase (ambenonii chloridum) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna”; data ukończenia 30 marca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 58/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
o projekcie programu „Program leczenia niepłodności metodą
zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Oleśnicy
w latach 2023-2024”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Oleśnicy w latach 2023-2024”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt PPZ przesłany przez miasto Oleśnica w zakresie leczenia niepłodności, zakładający przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Populację docelową będą stanowić pary, w których wiek kobiety wynosi 20-42 lat, zamieszkujące na terenie miasta Oleśnica, u których stwierdzono niepłodność kobiety i/lub mężczyzny i wyczerpały się inne możliwości jej leczenia. Okres realizacji programu został wyznaczony na lata 2023-2024. Koszt całkowity oszacowano na 392 000 zł.

Celem głównym programu jest „ograniczenie zjawiska niezamierzonej bezdzietności wśród mieszkańców miasta Oleśnicy w trakcie trwania programu, poprzez zapewnienie leczenia niepłodności metodami wspomaganej reprodukcji w oparciu o przepisy prawa oraz określone standardy postępowania i procedury medyczne, w wyniku których w trakcie trwania programu prognozuje się narodziny około 14 dzieci.

Wnioskodawca zaproponował 3 cele szczegółowe tj. (1) „uzyskanie wyniku pozytywnego – ciąży – u co najmniej 25% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet (dawstwo partnerskie) lub z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie)”, (2) „uzyskanie ciąży u co najmniej 30% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni (dawstwo inne niż partnerskie)” oraz (3) „uzyskanie ciąży u co najmniej 20% par zakwalifikowanych do programu adopcji zarodka (dawstwo inne niż partnerskie)”. Wnioskodawca zaproponował 2 mierniki efektywności, tj. (1) miernik ograniczenia zjawiska niezamierzonej bezdzietności,

czyli „prognozowany wzrost liczby narodzin o około 14 dzieci urodzonych dzięki leczeniu w ramach programu” oraz (2) miernik efektywności leczenia niepłodności polegający na „uzyskaniu wyniku pozytywnego - ciąży – u co najmniej 14 par zakwalifikowanych do Programu, które przed przystąpieniem do niego bezskutecznie starały się o ciążę”. Rada zauważa, że zaproponowane mierniki zostały sformułowane nieprawidłowo, gdyż stanowią powtórzenie celów szczegółowych programu. Ocena zgłaszalności do programu ma być dokonywana na podstawie analizy: „liczby zgłoszonych do programu par”, „odsetka par zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do programu”, „liczby przeprowadzonych procedur zapłodnienia pozaustrojowego”. Wnioskodawca w punkcie dot. monitorowania wskazał również wskaźniki odnoszące się bardziej do ewaluacji, tj.: „liczba i odsetek ciąż”, „liczba i odsetek procedur zakończonych niepowodzeniem”, „przyczyny niepowodzeń procedur zapłodnienia pozaustrojowego wykonanych w ramach programu”, „liczba i odsetek urodzeń żywych”, „liczba zarodków powstałych w ramach programu, które zostały poddane kriokonserwacji”. Należy zauważyć, że dwa z zaproponowanych wskaźników ewaluacji odnoszą się do monitorowania a kryterium „skuteczność programu, w tym – liczba ciąż u par, które wcześniej bezskutecznie starały się o ciążę” mieści w sobie wszystkie kryteria ewaluacji. Inne uwagi dotyczące programu zawiera raport 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 oceny projektu programu polityki zdrowotnej nr: OT.431.7.2023 „Program leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Oleśnicy w latach 2023-2024” realizowanego przez Miasto Oleśnica; data ukończenia marzec 2023 r oraz aneksu „Programy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2022 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 59/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
o projekcie programu „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia
pozaustrojowego dla mieszkańców Gminy Miejskiej Starogard
Gdański w latach 2023-2026”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Gminy Miejskiej Starogard Gdański w latach 2023-2026”.

Uzasadnienie

Projekt programu polityki zdrowotnej dotyczy leczenia niepłodności i zakłada przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Populację docelową będą stanowić pary ($n=25$), w których wiek kobiety wynosi 20-40 lat, u których stwierdzono niepłodność kobiety i/lub mężczyzny i wyczerpały się inne możliwości jej leczenia. Okres realizacji programu został wyznaczony na lata 2023-2026, a koszt całkowity programu oszacowano na 150 000 zł. Program finansowany będzie ze środków budżetu miasta Starogard Gdański.

W projekcie programu odniesiono się do problemu zdrowotnego, jakim jest niepłodność. Przedstawiono definicję oraz przyczyny niepłodności, postępowanie diagnostyczne oraz metody leczenia.

W projekcie bardzo ogólnie odniesiono się do ogólnopolskiej sytuacji epidemiologicznej związanej z wybranym problemem zdrowotnym.

W projekcie nie odniesiono się do aktualnej Mapy Potrzeb Zdrowotnych z 2022 r. Zaproponowany cel główny został sformułowany nieprawidłowo, gdyż brzmi zbyt ogólnikowo (nie sprecyzowano, co oznacza „skuteczne wdrożenie leczenia”) oraz nie przedstawia szacowanej liczby dzieci, które miałyby się urodzić dzięki zrealizowaniu programu lub też liczby uzyskanych ciąż klinicznych. Należy też podkreślić, że samo wdrożenie leczenia nie musi oznaczać sukcesu terapeutycznego.

Cele szczegółowe zostały sformułowane nieprawidłowo, gdyż nie odnoszą się do efektu zdrowotnego i nie zostały prawidłowo powiązane z celem głównym. Oba z nich odnoszą się do obniżenia kosztów leczenia, co jest założeniem programu.

Nieprawidłowo sformułowano mierniki efektywności.

Projekt nie zawiera opisu etapów i działań podejmowanych w ramach programu. W rozdziale dotyczącym tego zagadnienia wyszczególniono jedynie składowe procedury medycznej.

Nie oszacowano liczby par na podstawie danych epidemiologicznych, ale z informacji podanych w punkcie dotyczącym budżetu wynika, że będzie ich 25.

Nie jest jasne, jaki typ procedury in vitro będzie w programie zastosowany.

Nie odniesiono się do liczby zapładnianych komórek jajowych. Zgodnie z ustawą z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. 2020 poz. 442), w przypadku zapłodnienia pozaustrojowego dopuszcza się zapłodnienie nie więcej niż sześciu żeńskich komórek rozrodczych, chyba że ukończenie przez biorknię 35 r.ż. lub wskazania medyczne wynikające z choroby współistniejącej z niepłodnością lub dwukrotnego wcześniejszego leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego, uzasadniają zapłodnienie większej ich liczby.

Nie odniesiono się do kwestii liczby transferowanych zarodków.

Nie odniesiono się do kwestii liczby zapładnianych komórek jajowych.

Nie określono, czy planuje się dawstwo niepartnerskie lub adopcję zarodka.

Ocena jakości świadczeń w programie będzie prowadzona na podstawie ankiety satysfakcji. Do projektu programu nie dołączono wzoru ankiety, zatem nie było możliwe zweryfikowanie jej treści.

Ewaluacja programu obejmie wskaźniki: ciąż klinicznych, ciąż wielopłodowych, urodzeń żywych oraz zespołów hiperstymulacyjnych. Ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu.

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 oceny projektu programu polityki zdrowotnej nr: OT.431.8.2023 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Gminy Miejskiej Starogard Gdański w latach 2023-2026” realizowanego przez Miasto Starogard Gdański; data ukończenia marzec 2023 oraz aneksu „Programy z zakresu i diagnostyki i leczenia niepłodności – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2022 r.