BP.401.23.2023.AG

Protokół nr 23/2023
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 12 czerwca 2023 roku

Adam Maciejczyk otworzył posiedzenie o godzinie 10:01

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

1. Damian Czyżewski
2. Dominik Gajewski
3. Tomasz Hryniewiecki
4. Maciej Karaszewski
5. Dorota Kilańska
6. Marcin Lisowski
7. Adam Maciejczyk
8. Tomasz Młynarski
9. Rafał Suwiński
10. Monika Urbaniak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumabum) do modułu PPZ „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024 - 2028".
3. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „Zabezpieczenia płodności u chorych leczonych onkologicznie".
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Koselugo (selumetinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10 : Q85.0)".
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacitinibum) w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)".
6. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Program profilaktyki retinopatii cukrzycowej w województwie wielkopolskim – II edycja".
7. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Czarnia na lata 2023-2028".
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne wymienione poniżej we wskazaniu: profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu:

1) enoxaparinum natricum,
2) nadroparinum calcicum.

9. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada jednogłośnie (10 głosów „za") przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu w sprawie zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumabum) do modułu PPZ „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024 - 2028".

Rada wysłuchała stanowisk eksperta i przedstawicieli pacjentów.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Adam Maciejczyk i Dorota Kilańska.

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

Ad 3. Analityk Agencji podsumował raport dot. zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „Zabezpieczenia płodności u chorych leczonych onkologicznie", a projekt opinii Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W dyskusji udział wzięli: Adam Maciejczyk, Marcin Lipowski i Maciej Karaszewski.

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

Ad 4. Analityk Agencji omówił opracowanie analityczne dot. leku Koselugo (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)".

Projekt stanowiska Rady przedstawił Rafał Suwiński.

Rada wysłuchała stanowisk przedstawiciela pacjentów i eksperta.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska udział wzięli: Maciej Karaszewski, Adam Maciejczyk i Rafał Suwiński.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Rinvoq (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)".

Projekt stanowiska Rady przedstawił Damian Czyżewski.

W dyskusji udział wzięli: Adam Maciejczyk i Damian Czyżewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji streścił raport dot. programu polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Program profilaktyki retinopatii cukrzycowej w województwie wielkopolskim – II edycja", a projekt opinii Rady przedstawił Dominik Gajewski.

W dyskusji głos zabrał: Dominik Gajewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego z zakresu rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Czarnia na lata 2023-2028, a projekt opinii Rady przestawiła Dorota Kilańska.

W dyskusji głos zabrali: Dorota Kilańska i Adam Maciejczyk.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum we wskazaniu: profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu.

Projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Hryniewiecki.

W dyskusji głos zabrał 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 objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną enoxaparinum natricum w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych: profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu (załącznik nr 7 do protokołu).
2) Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych: profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu (załącznik nr 8 do protokołu).

Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) podjęła uchwałę o zwołaniu posiedzenia Rady w pełnym składzie w dniu 19.06.2023 r.

Ad 9. Zakończenie posiedzenia 13:40.

Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028" we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie produktów leczniczych:

- *Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756,*
- *Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442,*
- *Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534,*
- *Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763,*

dla pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitora w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028", we wskazaniu: do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII.

Rada uznaje, że emicizumab dla populacji pediatrycznej powinien być finansowany w ramach programu lekowego B.15 Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67), zgodnie z zaproponowanymi kryteriami włączenia.

<u>Problem decyzyjny</u>

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Choroby te występują głównie u mężczyzn; kobiety są nosicielkami (chorują

bardzo rzadko). U 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny. Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <40% normy (lub ≥40%, jeśli się stwierdza chorobotwórczą mutację genu cz. VIII) – łagodna.

Leczenie farmakologiczne:

1. *Koncentraty osoczopochodnego lub rekombinowanego cz. VIII: wstrzyknięcia i.v.*
   1) *długoterminowe leczenie profilaktyczne regularne: hemofilia A → koncentrat cz. VIII (różne schematy dawkowania);*
   2) *leczenie profilaktyczne przed planowaną aktywnością fizyczną, która może spowodować krwawienie i przed zabiegami chirurgicznymi (usuwanie zębów);*
   3) *leczenie krwawień: hemofilia A → koncentrat cz. VIII.*
2. *Desmopresyna (Minirin): lek z wyboru w łagodnej hemofilii A. Po 3–5 dniach ciągłego leczenia następuje wyczerpanie rezerw tkankowych cz. VIII → rozważ podanie koncentratu cz. VIII.*
3. *Emicizumab (Hemlibra) – przeciwciało monoklonalne „zastępujące" cz. VIIIa w roli kofaktora; leczenie profilaktyczne w hemofilii A oraz w hemofilii A powikłanej inhibitorem cz. VIII.*
4. *Leki wspomagające: kwas traneksamowy (Exacyl) w celu stabilizacji skrzepu u chorych z krwawieniami, głównie z jamy ustnej, nosa i dróg rodnych, miejscowe środki hemostatyczne.*

Czynnik VIII osoczopochodny lub rekombinowany może być finansowany dla pacjentów w dwojaki sposób – w ramach programu polityki zdrowotnej: Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne lub w populacji pediatrycznej w ramach programu lekowego B.15: Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67).

Natomiast emicizumab jest finansowany wyłącznie w ramach Narodowego Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 we wskazaniu: pacjenci z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próba wywołania immunotolerancji zakończyła niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwskazania do tego typu leczenia.

Wniosek dotyczy poszerzenia wskazań o populację pacjentów z ciężką postacią hemofilii i spełniających poniższe kryteria kwalifikacji:

1. *Pacjenci powyżej 18 roku życia, u których występuje sześć krwawień rocznie lub krwawienie zagrażające życiu, pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się:*
   a) *niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu trudnego/ niemożliwego dostępu żylnego, lub*

b) niemożność prowadzenia prawidłowej profilaktyki FVIII z powodu chorób towarzyszących uniemożliwiających utrzymanie compliance np. ECOG większy/ równy 2, choroby psychiczne, choroba Parkinsona, ślepota, artropatia uniemożliwiająca iniekcje dożylne, lub

c) brak skuteczności pomimo prowadzonej profilaktyki maksymalnymi dawkami czynnika VIII, lub

d) nietolerancję preparatów czynnika VIII;

2. Pacjenci poniżej 18 roku życia, którzy spełniają przynajmniej jedno z kryteriów:

a) trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, lub

b) wystąpienie co najmniej trzech krwawień rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII rekombinowanym, lub

c) każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.

Zgodnie z danymi NFZ w programie B.15, w ramach którego leczone są dzieci z ciężką postacią hemofilii A, w latach 2018-2021 leczonych jest od 319 do 350 pacjentów w skali roku, co wiązało się z kosztami łącznymi na poziomie od 25,83 mln zł do 31,88 mln zł. Od 2022 roku wszyscy pacjenci leczeni w programie przeszli na leczenie rekombinowanymi czynnikami VIII.

W ramach programu polityki zdrowotnej leczonych jest ok. 1000 pacjentów rocznie, a roczny koszt czynnika dla pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów waha się między 46 a 74 mln zł.

Szacowana populacja osób, które potencjalnie kwalifikowały do nowego wskazania .

<u>Dowody naukowe</u>

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu HAVEN 3 była porównawcza ocena współczynnika występowania krwawień leczonych z zastosowaniem czynnika VIII dla grupy A (emicizumab w dawce 1,5 mg/kg co tydz.) vs C (brak profilaktyki) oraz grupy B (emicizumab w dawce 3 mg/kg co tydz.) vs C, dla okresu leczenia wynoszącego co najmniej 24 tygodnie.

U osób chorych na hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII uczestniczących w badaniu HAVEN 3 roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg co tydz. (grupa A) wynosił 1,5 zdarzeń (95%CI: 0,9–2,5). W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2 (95%CI: 22,9; 63,8). Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 96% niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,04, 95%CI: 0,02; 0,08; p<0,001).

U chorych z grupy A stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, roczny wskaźnik pozostałych ocenianych w badaniu krwawień tj. wszystkich krwawień (niezależnie od leczenia czynnikiem VIII), krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII i krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII również był istotnie statycznie niższy (odpowiednio o: 95%, 94%, 96%, 95%) niż w grupie bez profilaktyki.

Roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII w grupie chorych stosujących emicizumab w ramach profilaktyki w dawce 3 mg/kg co tydz. (grupa b) wynosił 1,3 zdarzeń (95%CI: 0,8; 2,3). W grupie chorych bez profilaktyki (grupa C) roczny wskaźnik krwawień leczonych czynnikiem VIII wynosił 38,2 (95%CI: 22,9; 63,8). Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 97% niższy w grupie A niż w grupie C, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,03, 95%CI: 0,02; 0,07; p<0,001).

U chorych z grupy B stosujących emicizumab w ramach profilaktyki, roczny wskaźnik pozostałych ocenianych w badaniu krwawień tj. wszystkich krwawień (niezależnie od leczenia czynnikiem VIII), krwawień spontanicznych, leczonych czynnikiem VIII, krwawień do stawów, leczonych czynnikiem VIII i krwawień do osłabionych stawów, leczonych czynnikiem VIII również był istotnie statycznie niższy (odpowiednio o: 94%, 98%, 97%, 95%) niż w grupie bez profilaktyki.

Roczny wskaźnik leczonych krwawień wynosił odpowiednio 1,5 zdarzenia (95% CI: 1,0-2,3) w przypadku zastosowania EMI w dawce 1,5 mg/kg co tydz. w ramach profilaktyki (grupa D w badaniu HAVEN 3) oraz 4,8 zdarzeń (95% CI: 3,2-7,1) w przypadku profilaktyki z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym. Roczny wskaźnik leczonych krwawień był więc o 68% niższy w grupie EMI niż w grupie stosującej czynnik VIII, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=0,32, 95% CI: 0,2; 0,51; p<0,001). Według danych wskazanych w dokumencie EMA 2019, również roczny wskaźnik wszystkich krwawień u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki był istotnie statystycznie niższy o 63% niż w przypadku profilaktyki prowadzonej z zastosowaniem czynnika VIII w badaniu nieinterwencyjnym (RR=0,37; 95% CI: 0,220; 0,626; p=0,002).

Dla punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pacjentów odnotowano wyniki istotne klinicznie, istotne statystycznie oraz nieistotne statystycznie, w zależności od poszczególnych porównań.

W badaniu HAVEN 3 nie odnotowano żadnego przypadku zgonu u chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki jak i w grupie kontrolnej dla okresu, w którym chorzy stosowali profilaktykę EMI. W badaniu odnotowano wystąpienie 543 zdarzeń niepożądanych ogółem u 127 (84,7%) ze 150 chorych stosujących EMI w ramach profilaktyki, w tym 143 zdarzenia w grupie A, 145 zdarzeń w grupie B, 19 zdarzeń w grupie C oraz 236 zdarzeń w grupie D.

Jeden uczestnik z grupy B przerwał leczenie z powodu kilku zdarzeń niepożądanych o niskim stopniu nasilenia, które badacz uznał za związane ze stosowaniem emicizumabu.

Publikacja Callaghan 2021 dostarcza długoterminowych zbiorczych wyników dla chorych z ciężką hemofilią A z/bez inhibitorów czynnika VIII (FVIII), którzy zostali włączeni do badań fazy 3: HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3 i HAVEN 4. Z dostępnych długoterminowych zbiorczych danych (grupa A, B, C, D) na temat rocznego wskaźnika krwawień leczonych czynnikiem VIII wynika, że redukcja rocznego wskaźnika krwawień leczonych utrzymywała się w długim horyzoncie czasowym (do 168. tyg.). Odsetek chorych z brakiem krwawień w pierwszych 24. tyg. leczenia wyniósł 62,8%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami wyniósł 30,4%. W kolejnych interwałach czasowych obejmujących okres 24. tyg. raportowano wzrost odsetka chorych z brakiem krwawień. W końcowym okresie pomiaru tj. 145.-168. tyg. odsetek chorych z brakiem krwawień wyniósł ok. 80%, a odsetek chorych z 0-3 krwawieniami ok. 21%.

Oceniana technologia medyczna (emicizumab) wymieniana jest w wytycznych PTOiHD 2022, MASAC 2022, WFH 2020 oraz BSH 2020. Według wytycznych PTOiHD 2022 emicizumab wymienia się wśród leków, które należy stosować w postępowaniu substytucyjnym w hemofilii A. W najnowszej wersji wytycznych WFH 2020 emicizumab zaleca się w przypadku pacjentów z ciężkim typem hemofilii A bez inhibitorów w ramach regularnej profilaktyki w celu zapobiegania krwawieniu do stawu oraz samoistnemu i przełomowemu krwawieniu. W wytycznych MASAC 2022 emicizumab jest również wskazany w rutynowej profilaktyce w zapobieganiu lub zmniejszaniu częstości epizodów krwawień u pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. W przypadku wytycznych BSH 2020 emicizumab można zaproponować pacjentom z ciężką hemofilią bez inhibitora jako alternatywę dla profilaktyki FVIII.

Należy zaznaczyć, że w wytycznych MASAC 2022 emicizumab zalecany jest u dorosłych i dzieci w każdym wieku, natomiast w wytycznych BSH 2020 stosowanie tego leku jest rekomendowane u pacjentów >2 lat. W wytycznych MASAC podkreślono także, że podskórne podawanie emicizumabu jest często postrzegane jako łatwiejsze i/lub mniej czasochłonne w porównaniu z dożylnym podawaniem czynnika VIII. Odstępy między dawkami są również znacznie dłuższe niż przy podawaniu czynnika VIII. Według MASAC 2022 obecnie zarówno profilaktyka czynnikiem VIII, jak i profilaktyka emicizumabem powinny być rozważane jako opcje terapeutyczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Należy zauważyć, że obecnie dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania emicizumabu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, a ekspozycja farmakokinetyczna jest prawdopodobnie mniejsza niż u starszych niemowląt i dzieci. Jednak zgromadzone doświadczenia z pojedynczej instytucji i

sponsorowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność profilaktyczną emicizumabu u niemowląt.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2019), dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020 i ZIN 2020) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2019 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2019 roku wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania produktu Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi oraz że Hemlibra zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z koncentratami FVIII.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo CADTH 2020 i ZIN 2020 zaleca się, aby koszty leczenia emicizumabem nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Niemiecki IQWIG wskazał w 2019 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, ostatecznie we wrześniu 2019 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu.

<u>Problem ekonomiczny</u>

Zgodnie z danymi NCK średni koszt ponoszony na leczenie profilaktyczne domowe pacjenta w Narodowym Programie w 2022 roku wyniósł ok. 63 tys. zł; natomiast średni koszt ponoszony na leczenie domowe krwawień ogółem wyniósł ok. 18,6 tys. zł na rok. W populacji docelowej [redacted] *Analizy ekonomiczne odnalezione w ramach walidacji konwergencji dają rozbieżne wyniki co do efektywności kosztowej – dwie wskazują na dominację emicizumabu, jedna na rekombinowanego czynnika VIII.*

<u>Główne argumenty decyzji</u>

1. *Dowody naukowe wskazują na przewagę stosowania emicizumabu nad komparatorami (czynniki osoczopochodne).*
2. *Ze względu na wysoki roczny koszt leczenia emicizumabem powinien być zastosowany mechanizm RSS typu CAP.*

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.422.0.1.2023a „Ocena zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028" we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII; data ukończenia 02.06.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów/eksperta przedstawione 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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

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

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

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

Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zabezpieczenia płodności u chorych leczonych onkologicznie

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie w ramach programów polityki zdrowotnej dotyczących zabezpieczenia płodności u chorych leczonych onkologicznie:

- *technologii medycznych mających na celu zabezpieczenie płodności; preferowanymi procedurami u kobiet są kriokonserwacja oocytów i/lub zarodków oraz - jeśli wdrożenie tych metod nie jest możliwe - kriokonserwacja tkanek jajnika, natomiast u mężczyzn kriokonserwacja nasienia,*
- *działań informacyjno-edukacyjnych i konsultacji z zakresu zabezpieczenia płodności, obejmujących zarówno środowisko pacjentów, jak też personel medyczny, z którym stykają się chorzy przechodząc diagnostykę i terapię nowotworów.*

Uzasadnienie

<u>Problem zdrowotny</u>

Postęp diagnostyczny i terapeutyczny w dziedzinie onkologii przyczynił się do wzrostu przeżywalności osób chorych na nowotwór. Wdrożenie procedur terapeutycznych u pacjentów onkologicznych, w szczególności chemioterapii i radioterapii, prowadzi do znacznego lub całkowitego upośledzenia płodności (Pankiewicz 2020). W ramach map potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026, nie zaprezentowano żadnych danych odnoszących się do epidemiologii niepłodności i zaburzeń płodności w następstwie leczenia onkologicznego.

W celu ochrony narządów płciowych przed skutkami chemioterapii i/lub radioterapii i zachowania płodności pacjentów onkologicznych, u kobiet wyróżnia się następujące metody: kriokonserwacja oocytów, kriokonserwacja zarodków, kriokonserwacja tkanek jajnika, osłona jajników przed promieniowaniem, transpozycja jajników (ooforopeksja), radykalna trachelektomia (usunięcie szyjki macicy) oraz leczenie agonistą hormonu

uwalniającego gonadotropiny (GnRHa). U mężczyzn technikami zachowania płodności są: kriokonserwacja nasienia, osłona jąder przed promieniowaniem, metoda ekstrakcji plemników z jąder oraz kriokonserwacja tkanek jądra (NCI 2023).

Obecnie w Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych nie są dostępne żadne procedury stosowane w zabezpieczaniu płodności na przyszłość. Ponadto, nie są realizowane żadne ogólnokrajowe programy polityki zdrowotnej skierowane na zabezpieczenie płodności u chorych onkologicznych. Zgodnie z ustawą o leczeniu niepłodności (Dz.U. 2020 poz. 442), leczenie niepłodności obejmuje m.in. zabezpieczenie płodności na przyszłość, tj. działania medyczne podejmowane w celu zabezpieczenia zdolności płodzenia w przypadku niebezpieczeństwa utraty albo istotnego upośledzenia zdolności płodzenia na skutek choroby, urazu lub leczenia. Ustawa zobowiązuje organy administracji rządowej do podejmowania działań na rzecz ochrony i promocji zdrowia rozrodczego oraz umożliwia podejmowanie tych działań organom jednostek samorządu terytorialnego (JST). W związku z powyższym, obecnie w Polsce programy polityki zdrowotnej realizowane przez JST mogą stanowić podstawową drogę zabezpieczenia płodności u chorych leczonych onkologicznie.

<u>Rekomendowane i nierekomendowane technologie medyczne, działania, warunki realizacji</u>

Odnaleziono 22 rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące zabezpieczania płodności u chorych leczonych onkologicznie. Autorzy wyodrębniają metody zabezpieczania płodności w zależności od osiągnięcia dojrzałości płciowej, płci, rozpoznania oraz zastosowanej terapii onkologicznej.

Niemal wszystkie zalecenia wskazują kriokonserwację oocytów i/lub zarodków jako metody zabezpieczenia płodności u kobiet w wieku rozrodczym, które należy wdrożyć przed leczeniem onkologicznym o potencjale gonadotoksycznym (COSA 2022, KFE 2022, AYACNA 2021, JSCO 2021, PCL/IGHG 2021, ACS 2020, ESHRE 2020, ESMO 2020, ASRM 2019, ASCO 2018, COG 2018, DGGG/DGU/DGRM 2018, NCCN 2018, GROF/PTGO 2017, NICE 2017, MKE 2016, SEOM 2016, CFAS 2015, EMAS 2013). Jeśli wdrożenie ww. metod nie jest możliwe (np. u pacjentek przed osiągnięciem dojrzałości płciowej lub gdy nie należy opóźniać terapii onkologicznej) zaleca się kriokonserwację i późniejszy autoprzeszczep tkanki jajnika (GROF/PTGO 2021, COSA 2022, KFE 2022, AYACNA 2021, JSCO 2021, PCL/IGHG 2021, ASC 2020, ESMO 2020, ASRM 2019, COG 2018, ASCO 2018, GROF/PTGO 2017, MKE 2016). Część wytycznych uznaje tę metodę jako eksperymentalną (JSCO 2021, ACS 2020, AAFP 2020, CFAS 2015, EMAS 2013) oraz wskazuje na konieczność rozważenia ryzyka związanego z reimplantacją nowotworu (GROF/PTGO 2021, COSA 2022, AYACNA 2021, ESMO 2020, DGGG/ DGU/DGRM 2018, COG 2018).

W celu zmniejszenia ryzyka pierwotnej niewydolności jajników u kobiet z rakiem piersi, zaleca się supresję jajników w trakcie chemioterapii przy zastosowaniu agonistów GnRH (COSA 2022, AYACNA 2021, ESHRE 2020, ESMO 2020, ASRM 2019, COG 2018, CFAS 2015); jednak postępowanie to nie może być alternatywą dla innych metod zachowania płodności (KFE 2022, JSCO 2021, ESHRE 2020, ASRM 2019, DGGG/DGU/DGRM 2018, NCCN 2018, GROF/PTGO 2017).

W przypadku radioterapii okolic miednicy, większość wytycznych wskazuje transpozycję jajników (ooforopeksję) jako metodę zabezpieczenia płodności u kobiet (COSA 2022, KFE 2022, JSCO 2021, PCL/IGHG 2021, ACS 2020, ESMO 2020, ESHRE 2020, ASRM 2019, DGGG/DGU/DGRM 2018, NCCN 2018, COG 2018, ASCO 2018, GROF/PTGO 2017, SEOM 2016, EMAS 2013). Niektóre rekomendacje wskazują, że alternatywą dla ooforopeksji może być osłona gonad (ESMO 2020, SEOM 2016, EMAS 2013). We wczesnych stadiach raka szyjki macicy zaleca się rozważenie trachelektomii (JSCO 2021, ACS 2020, ASCO 2018, COG 2018).

W populacji mężczyzn i chłopców po osiągnięciu dojrzałości płciowej, u których planowana jest terapia onkologiczna potencjalnie gonadotoksyczna, podstawową metodą zachowania płodności jest kriokonserwacja nasienia (COSA 2022, KFE 2022, AYACNA 2021, JSCO 2021, PCL/IGHG 2021, AAFP 2020, ESMO 2020, ASRM 2019, ASCO 2018, COG 2018, DGGG/DGU/DGRM 2018, NCCN 2018, GROF/PTGO 2017, NICE 2017, MKE 2016, SEOM 2016, EMAS 2013).

Jedyną opcją zabezpieczenia płodności u chłopców przed osiągnięciem dojrzałości płciowej jest kriokonserwacja tkanki jądra. Podkreślono jednak, że jest to metoda inwazyjna i eksperymentalna, i powinna być rozważana tylko w warunkach badań klinicznych (COSA 2022, KFE 2022, AYACNA 2021, PCL/IGHG 2021, ASRM 2019, ASCO 2018, COG 2018, DGGG/DGU/DGRM 2018, GROF/PTGO 2017, SEOM 2016, EMAS 2013).

Wyraźna większość zaleceń wskazuje na potrzebę informowania wszystkich osób ze zdiagnozowanym nowotworem o potencjalnie szkodliwym wpływie planowanego leczenia onkologicznego na płodność. Przed rozpoczęciem takiego leczenia należy omówić z pacjentem dostępne metody zachowania płodności (COSA 2022, KFE 2022, AYACNA 2021, JSCO 2021, PCL/IGHG 2021, AAFP 2020, ACS 2020, ESHRE 2020, ESMO 2020, ASRM 2019, ASCO 2018, COG 2018, DGGG/DGU/DGRM 2018, NCCN 2018, GROF/PTGO 2017, NICE 2017, SEOM 2016, EMAS 2013). Pacjenci powinni otrzymać wsparcie specjalistyczne, ze strony ekspertów w dziedzinie onkologii, hematologii, ginekologii oraz powinni być objęci pomocą psychologiczną; wielospecjalistyczny zespół lekarski powinien stanowić wsparcie w podjęciu decyzji o zabezpieczeniu płodności. Działania edukacyjne powinny objąć zarówno pacjenta, jak i personel medyczny uczestniczący na różnych etapach w procesie diagnostyki i terapii chorych z nowotworami. Informacje - publikowane m.in. w sieci internetowej, portalach informacyjnych

czy prasie - powinny być różne w zależności od grupy docelowej, która będzie objęta kampanią informacyjno-edukacyjną.

Decyzję o kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej procedury zabezpieczenia płodności powinien podejmować zespół wielodyscyplinarny adekwatny do grupy wiekowej pacjentów, po konsultacji z lekarzem ginekologiem zajmującym się leczeniem niepłodności. Ośrodki medycznie wspomaganej prokreacji oraz banki komórek rozrodczych i zarodków, a także kwalifikacje personelu medycznego w nich zatrudnionego, powinny spełniać wymagania opisane w ustawie z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności (Dz.U. 2020 poz. 442) oraz w odnośnych aktach wykonawczych.

<u>Dowody naukowe</u>

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa procedur stosowanych do zabezpieczenia płodności u chorych leczonych onkologicznie włączono łącznie 46 publikacji oraz cztery opinie ekspertów klinicznych:

- *9 metaanaliz (Fraison 2023, Tessier 2023, Xu 2023, Arecco 2022, Dhonnabhain 2022, Laios 2022, Li 2022, Chen 2019, Ferrari 2016);*
- *1 przegląd systematyczny (Gilbert 2018);*
- *4 bad. RCT (Ehrbar 2021, Ussher 2021, Ehrbar 2019, Garvelink 2017);*
- *1 badanie kliniczne bez randomizacji (Borgmann-Staudt 2019);*
- *9 badań obserwacyjnych (Porcu 2022, Marklund 2021, Yamashita 2021, Van der Ven 2016, Moravek 2017, Rotker 2017, Van der Kaaij 2014, Žáková 2014, Courbiere 2013);*
- *22 rekomendacje (COSA 2022, KFE 2022, AYACNA 2021, GROF/PTGO 2021, JSCO 2021, PCL/IGHG 2021a, PCL/IGHG 2021b, AAFP 2020, ACS 2020, ESHRE 2020, ESMO 2020, ASRM 2019, ASCO 2018, COG 2018, DGGG/DGU/DGRM 2018, NCCN 2018, GROF/PTGO 2017, NICE 2017, MKE 2016, SEOM 2016, CFAS 2015, EMAS 2013).*

Raport nr OT.434.1.2023 pt. „Zabezpieczenie płodności u chorych leczonych onkologicznie" przedstawia szczegółowo charakterystykę i wyniki ww. badań. Dostępne publikacje, rekomendacje towarzystw naukowych oraz opinie ekspertów klinicznych zgodnie wskazują na zasadność prowadzenia zabezpieczenia płodności u chorych leczonych onkologicznie, biorąc pod uwagę zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo stosowanych technologii medycznych.

<u>Opcjonalne technologie medyczne</u>

Brak wiarygodnych, dostępnych informacji o opcjonalnych skutecznych technologiach medycznych.

<u>Wskaźniki monitorowania i ewaluacji</u>

Raport nr OT.434.1.2023 pt. „Zabezpieczenie płodności u chorych leczonych onkologicznie" zawiera wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji programów, przedstawione w: 1) dotychczasowych projektach programów polityki zdrowotnej, 2) opiniach Prezesa AOTMiT oraz 3) aktualnie proponowane w opiniach ekspertów klinicznych. Wskaźniki te są zasadniczo zbieżne.

Do monitorowania i oceny programu można rozważyć wskaźniki:

- *liczba pacjentów zgłaszających chęć udziału w programie.*
- *liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu.*
- *liczba pacjentów niezakwalifikowanych do programu.*
- *liczba i rodzaj oferowanych procedur zabezpieczenia płodności.*
- *ocena satysfakcji pacjenta.*
- *odsetek uzyskanych ciąż.*
- *edukacja i świadomość personelu medycznego.*

<u>Podsumowanie</u>

Dostępne publikacje, rekomendacje towarzystw naukowych oraz opinie ekspertów klinicznych potwierdzają zasadność realizacji programów, dotyczących zabezpieczenia płodności u chorych leczonych onkologicznie. Stanowisko to wspierają następujące argumenty:

- *przewidywany dalszy wzrost zachorowalności na nowotwory;*
- *rozwój skutecznych metod leczenia nowotworów, które poprawiają rokowanie;*
- *chęć posiadania dzieci w przyszłości przez pacjentów onkologicznych.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48aa ust. 1, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3a 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 w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów nr: OT.434.1.2023 „Zabezpieczenie płodności u chorych leczonych onkologicznie"; data ukończenia czerwiec 2023

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Koselugo (selumetynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 10 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070058,*
- *Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 25 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070065,*

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka który zapewniałby efektywność kosztową stosowania leku w Polsce oraz mechanizmu typu CAP .

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *proponowany program lekowy nie odnosi się do aktualnie obowiązujących kryteriów rozpoznania NF1,*
- *istnieje potrzeba doprecyzowania zapisów projektu PL, związanych z leczeniem pacjentów, którzy w trakcie leczenia ukończą 18. r.ż, kryteria wyłączenia z PL nie definiują górnej granicy wieku, do której będzie można stosować selumetynib.*

Uzasadnienie

<u>Problem decyzyjny</u>

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- *Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 10 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070058,*

- *Koselugo, selumetinibum, kapsułki twarde, 25 mg, 60 kaps., kod GTIN: 05000456070065,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)", we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku, lek Koselugo został zarekomendowany przez Radę Przejrzystości do uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w pierwszej kolejności (kategoria A) we wskazaniu leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, (PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

<u>Dowody naukowe</u>

Analizie poddano bezpieczeństwo stosowania i efektywność kliniczną Koselugo (selumetynib, SEL) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Analizę oparto o wyniki jednoramiennego, otwartego, badania fazy II SPRINT. Autorzy tego badania przeprowadzili porównanie PFS, ORR oraz wskaźników wzrostu PN, z kontrolą zewnętrzną, w której uwzględniono dane z obserwacyjnego badania kohortowego dot. naturalnego przebiegu choroby.

W badaniu SPRINT (podgrupa 1-pacjenci z objawową NF1) wykazano IS poprawę jakości życia ogółem oraz w domenie fizycznej pacjentów leczonych SEL wg kwestionariusza PedsQL podczas oceny przed 13. cyklem terapii względem wartości wyjściowej w ocenie pacjentów i rodziców. Odnotowano również poprawę w zakresie funkcji motorycznych, jak również funkcji motorycznych kończyny górnej wg systemu PROMIS, jednak średnie zmiany wyników nie osiągnęły istotności statystycznej w ocenie pacjentów.

Podczas 2-letniego okresu obserwacji zastosowanie leczenia SEL u pacjentów z NF1 oraz nieoperacyjnym, progresującym PN w badaniu SPRINT związane było z prawdopodobieństwem przeżycia bez progresji wynoszącym 88,9%. Dla porównania, u pacjentów w grupie placebo w badaniu Widemann 2014 podczas 2-letniego okresu obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby wyniosło 23,5%.

Podczas 5-letniej obserwacji u prawie wszystkich pacjentów z badania SPRINT odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Łącznie z leczenia zrezygnowało 54% pacjentów, z czego 14% z powodu progresji choroby, a 12% z powodu AEs. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były wymioty, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej

we krwi, suchość skóry, biegunka, nudności, inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zapalenie jamy ustnej, trądzikopodobne zapalenie skóry, ból głowy, zanokcica, zmęczenie, wysypka plamisto-grudkowa i niedokrwistość.

Problem ekonomiczny

Wyniki przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej wskazują, że zastosowanie selumetynibu w dożywotnim horyzoncie czasowym jest droższe i bardziej skuteczne w porównaniu z BSC. Oszacowana wartość parametru ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności. Oszacowanie to niesie za sobą jednocześnie szereg ograniczeń gdyż opiera się na wynikach analizy klinicznej, w której nie odnaleziono randomizowanego badania klinicznego porównującego wnioskowaną interwencję z obecną praktyką kliniczną. Oszacowano, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi znaczący wzrost wydatków płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

Ograniczonej jakości dowody naukowe wskazują, że Selumetynib jest skuteczną opcją leczenia nieoperacyjnych objawowych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży. Porównania z danymi historycznymi dokumentują, że stosowanie tego leku znacząco wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. Długotrwałe stosowanie selumetynibu wiąże się jednak z szeregiem działań niepożądanych. Oszacowania ekonomiczne wskazują, że stosowanie tego leku nie jest efektywne kosztowo w omawianym wskazaniu i generowałoby znaczące obciążenia dla płatnika publicznego. W związku z tym, zdaniem Rady, warunkiem finansowania Koselugo powinno być wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewniałby efektywność kosztową stosowania tej technologii w Polsce oraz zabezpieczenie poziomu wydatków płatnika publicznego.

Parametry dla oceny efektywności terapii zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), 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.423.1.8.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Koselugo (selumetynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)«"; data ukończenia 31 maja 2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Rinvoq (upadacitinibum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083020334,*
- *Rinvoq (upadacitinibum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083022994,*
- *Rinvoq (upadacitinibum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083024189,*

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne poszerzenie instrumentu dzielenia ryzyka poprzez ograniczenie maksymalnych wydatków płatnika publicznego (CAP).

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

<u>Problem decyzyjny</u>

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku:

- *Rinvoq (upadacitinibum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod GTIN:08054083020334,*
- *Rinvoq (upadacitinibum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 28 tabl., kod GTIN:08054083022994,*
- *Rinvoq (upadacitinibum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg, 28 tabl., kod GTIN:08054083024189,*

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)

(ICD-10: K51)" Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji): Lek stosowany w ramach programu lekowego ,deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). Produkt leczniczy Rinvoq nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

<u>Dowody naukowe</u>

W wyniku porównania bezpośredniego UPA vs PLC na podstawie wyników badań: U-ACHIEVE1,U-ACHIEVE2 i U-ACCOMPLISH (leczenie indukcyjne) oraz U-ACHIEVE3 (leczenie podtrzymujące) wykazano przewagę w skuteczności UPA względem PLC w leczeniu dorosłych chorych z WZJG w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (różnice istotne statystycznie). W ramach porównania pośredniego przeprowadzono metaanalizę sieciową, w której porównywano ocenianą interwencję z komparatorami, tj. INF (infliximab), WED (wedolizumab) , TOF (tofacytynib), UST (ustekinumab), OZA (ozanimod) oraz FIL (filgotynib). W zakresie skuteczności leczenia istotne statystycznie różnice na korzyść upadacytynibu wykazano jedynie dla części punktów końcowych i niektórych porównań. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. uzyskania remisji klinicznej, wyniki metaanalizy sieciowej wykazały w przypadku leczenia indukcyjnego istotne statystycznie różnice na korzyść upadacytinibu (UPA 45 mg) w porównaniu do INF 10 mg/kg, FIL 200 mg, TOF 10 mg oraz UST 6 mg/kg w populacji biologic naïve oraz względem OZ. Natomiast w przypadku leczenia podtrzymującego wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść UPA (zarówno w dawce 15 mg, jak i 30 mg) .

Obecnie w Polsce w leczeniu chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w ramach programu lekowego B.55 refundowane są: infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod i filgotynib. Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych wymienia infliksymab (aktualnie 36% stosujących pacjentów ,w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 30-35% pacjentów, technologia najtańsza i najskuteczniejsza), wedolizumab (aktualnie 43% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 35-40% pacjentów, technologia najskuteczniejsza), ustekinumab (aktualnie 13% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 8-10%), tofacytinib (aktualnie 8% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 4-6% pacjentów). Ponadto wskazuje na zastosowanie ozanimodu oraz filgotynibu, refundowanych od 1 maja 2023 r. oraz wymienia nierefundowane w Polsce adalimumab oraz golimumab.

<u>Problem ekonomiczny</u>

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na spadek wydatków w wariancie z RSS. Ograniczeniem analizy jest pewna niepewność związana z oszacowaniem populacji, a także brak informacji na temat rzeczywistego kosztu dla NFZ dwóch spośród sześciu komparatorów, tj. ozanimodu i filgotynibu, które refundowane są w ramach programu lekowego B.55 od 1 maja br.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Rinvoq we wnioskowanym wskazaniu. Jedna z nich (SMC 2022) była pozytywna, trzy były pozytywne, ale ograniczone warunkami populacyjnymi lub finansowymi (HAS 2023, NICE 2023, PBAC 2022), natomiast agencja niemiecka (G-BA 2023) oraz irlandzka (NCPE 2022) wydały jedynie oceny korzyści stosowania ww. leku.

<u>Główne argumenty decyzji</u>

Lek wykazuje skuteczność kliniczną zbliżoną do komparatorów. Analiza ekonomiczna wskazuje, że wprowadzenie leku do refundacji nie będzie generować kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego przy zaproponowanym RSS. Jednocześnie, wobec ograniczeń analizy ekonomicznej Rada uważa za zasadne poszerzenie instrumentu dzielenia ryzyka poprzez ograniczenie maksymalnych wydatków płatnika publicznego.

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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), 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.423.1.9.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)"; data ukończenia 1 czerwca 2023 r.

Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku o projekcie programu „Program profilaktyki retinopatii cukrzycowej w województwie wielkopolskim – II edycja”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki retinopatii cukrzycowej w województwie wielkopolskim – II edycja” realizowany przez: Województwo Wielkopolskie, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej w zakresie wykrywania retinopatii cukrzycowej w woj. wielkopolskim.

Populację docelową stanowią osoby chore na cukrzycę, powyżej 18 roku życia, zamieszkujące województwo wielkopolskie w zakresie badań przesiewowych, a także personel medyczny w zakresie działań szkoleniowych z obsługi fundus kamery non mydriatic.

Program został zaplanowany na 3 lata. Koszt całkowity programu oszacowano na 6 199 017 zł. Projekt programu zakłada współfinansowanie działań w programie ze środków Unii Europejskiej.

W treści projektu odniesiono się w sposób szczegółowy do sytuacji epidemiologicznej przedstawiając dane światowe, ogólnopolskie i regionalne.

Odnosząc się do danych wynikających z Map potrzeb zdrowotnych (Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych) m.in. wskazano, że województwo wielkopolskie jest na 4 miejscu jeśli chodzi o liczbę świadczeń diabetologicznych w AOS. W analizie wskazano na prawidłowe zaplanowanie celów, okresu realizacji, budżetu, monitorowania/ewaluacji oraz interwencji w programie.

Projekt zawiera opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu. Pierwszym etapem będzie akcja informacyjno-edukacyjna. Następnie zostaną przeprowadzone interwencje zaplanowane w projekcie. Ostatnim etapem będzie ewaluacja oraz przygotowanie raportu końcowego z realizacji programu polityki zdrowotnej.

Kurs szkoleniowy trwający 3-4 godziny zaplanowany dla optometrystek /pielęgniarek jest wystarczający do przeprowadzania badania dna oka przy użyciu fundus kamery.

Wnioski z analiz ekonomicznych Pasquel 2017 oraz Sharafeldin 2018 potwierdzają, że zautomatyzowane systemy oceny zdjęć dna oka są kosztowo efektywne w stosunku do standardowego postępowania tj. badania przez okulistę w wykrywaniu retinopatii cukrzycowej.

Możliwość zastosowania w badaniu przesiewowym nowoczesnej kamery tzw. non-mydriatic znajduje potwierdzenie w odnalezionych wytycznych (PTD 2023, ADA 2017, CDA 2018, AAO 2014/AAO 2017, NICE 2005), wtórnych dowodach naukowych (Norgaard 2018, Labirus 2018, Kawaguchi 2018, Shi 2015) oraz w opinii ekspertów klinicznych (KK w dz. okulistyki, KK w dz. diabetologii, KW w dz. diabetologii).

Na podstawie doświadczeń zdobytych podczas realizacji poprzedniej edycji PPZ, w programie przewidziano także udział dodatkowych osób wspomagających funkcjonowanie programu.

Zaznaczono, że badanie skriningowe powinno zostać przeprowadzane co do zasady w co najmniej 15 poradniach diabetologicznych na terenie województwa wielkopolskiego. W powiatach, w których nie ma poradni diabetologicznych, zostanie przeprowadzona szeroka akcja informacyjno-promocyjna programu, zachęcająca do udziału w programie przy okazji wizyty kontrolnej u diabetologa. Ponadto wskazano na możliwość przeprowadzania badań diagnostycznych przy gabinetach diabetologicznych poza godzinami przyjęć diabetologów a także w innych ogólnodostępnych miejscach, poza terenem instytucji leczniczych.

Zgodnie z danymi NFZ, na terenie woj. wielkopolskiego funkcjonuje 46 podmiotów udzielających świadczenia w zakresie diabetologii.

Zaznacza się konieczność prowadzenia badań przesiewowych przez wykwalifikowany personel przy użyciu fundus kamery w kierunku wykrycia retinopatii cukrzycowej.

W ramach wizyty zaplanowano również przeprowadzenie działań edukacyjnych.

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.431.22.2023 „Program profilaktyki retinopatii cukrzycowej w województwie wielkopolskim – II edycja" realizowany przez: Województwo Wielkopolskie; data ukończenia: czerwiec 2023 oraz Aneksu „Programy z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy – wspólne podstawy oceny" z kwietnia 2016 r.

Opinia Rady Przejrzystości nr 111/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Czarnia na lata 2023 - 2028”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Czarnia na lata 2023-2028” realizowany przez: Gminę Czarnia, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Głównym założeniem projektu programu jest „zmniejszenie dolegliwości bólowych u co najmniej 40% uczestników programu, dotkniętych problemem urazów, chorób obwodowego układu nerwowego lub chorób układu ruchu, poprzez kompleksowe działania rehabilitacyjne prowadzone na terenie gminy Czarnia w latach 2023-2028”. Działania skierowane są do wszystkich mieszkańców gminy ze wskazaniami medycznymi ujętymi w kryteriach włączenia do programu. Obejmie on ok. 165 dorosłych mieszkańców gminy Czarnia na rok (ok. 55% populacji docelowej). W projekcie wskazano zarówno kryteria włączenia do programu, jak i kryterium wyłączenia.

Projekt zawiera opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu. Zakłada przeprowadzenie edukacji zdrowotnej oraz przygotowanie indywidualnego planu rehabilitacyjnego.

Jak wynika z opisu Programu fizjoterapia ambulatoryjna będzie odbywać się na podstawie kwalifikacji lekarza POZ lub lekarza specjalisty rehabilitacji na podstawie kryteriów udziału, wyniku badania fizykalnego i dotychczasowej dokumentacji medycznej, konsultacji mgr fizjoterapii (ocena sprawności fizycznej, ocena dolegliwości bólowych), opracowaniu indywidualnego planu rehabilitacji. Zabiegi rehabilitacyjne prowadzone w PPZ powielają świadczenia gwarantowane, co jest zgodne z art. 9a Ustawy z 2004 r. Dodatkowo na terenie gminy nie zostały zakontraktowane świadczenia, o których mowa we wniosku, a gmina w 2022 r. finansowała realizację zadań w zakresie zwiększania dostępności do świadczeń w rodzaju rehabilitacja lecznicza.

Zabiegi fizjoterapii wykonywane będą w 10-dniowym indywidualnym cyklu terapeutycznym, średnio po 4 zabiegi dziennie. Należy podkreślić, że rekomendacje wskazują na ćwiczenia fizyczne jako istotny element rehabilitacji osób z chorobą zwyrodnieniową stawów niezależnie od wieku, chorób współistniejących, nasilenia bólu czy niepełnosprawności (NICE 2020).

Rekomenduje się, aby pacjenci otrzymywali tyle świadczeń terapeutycznych, ile „potrzebują" i są w stanie tolerować, aby przystosować, odzyskać i/lub wrócić do optymalnego osiągnięcia niezależności funkcjonowania (NSF 20174, VHA-DoD 2010). Ćwiczenia fizyczne powinny być również istotnym elementem rehabilitacji osób z chorobą zwyrodnieniową stawów niezależnie od wieku, chorób współistniejących, nasilenia bólu czy niepełnosprawności (NICE 20205, RACGP 20186). Warto dodać, że plan rehabilitacji powinien być dostosowany do potrzeb wynikających ze stanu chorego, zakresu potrzebnej pomocy fizjoterapeutycznej, kompleksowości, wczesności i ciągłości procesu rehabilitacji (KK w dziedzinie rehabilitacji medycznej, 2010).

Interwencja „edukacja zdrowotna" obejmować będzie rolę diety oraz suplementacji diety, a także aktywności fizycznej oraz ergonomii pracy w profilaktyce wtórnej chorób układu ruchu oraz urazów; zapobieganie wypadkom i zranieniom; istotność prowadzenia zdrowego trybu życia i sposoby radzenia sobie ze stresem. Realizacja ww. zagadnień podczas zaplanowanego jednego 45-minutowego spotkanie i to w grupach (maksymalnie 20-osobowych) może nie być efektywna. Edukacja winna odbywać się indywidualnie i być dostosowana do wiedzy i umiejętności pacjenta, być poprzedzona oceną umiejętności zapamiętywania i gotowości do otrzymania wiedzy, a także podejmowania decyzji co do zmiany zachowań (RNAO 2012). Autorzy programu wskazywali zasadność edukacji w opisie rekomendacji (str. 17-18 PPZ).

Należy podkreślić, że rekomendowanym przez WHO modelu skoncentrowanym na osobie zwraca się uwagę m.in. na udzielanie konkretnych informacji opartych na dowodach i formułowanie zaleceń dotyczących zmiany zachowania, w tym wyjaśnienie zasad opieki i leczenia poprzez w powiązaniu z potrzebami zdrowotnymi danej osoby. Interwencje edukacyjne winny być realizowane w sposób symultaniczny w każdym momencie kontaktu z pacjentem i powtarzane indywidualnie do potrzeb (ACSQHC 2011; Aujoulat i in. 2007; Duggan i in. 2006; Hudon i in. 2012; Makoul i Clayman 2006; Olsson i in. 2013; RNAO 2002, 2006; Smith i in.2011). Efektywność edukacji potwierdzona w badaniach to edukacja indywidualna, dostosowana do potrzeb klienta/pacjenta z zastosowaniem Modelu 5A (Prochaska). Wskazane w PPZ spotkania edukacyjne nie mają udowodnionej efektywności co do zmiany postaw w zakresie ćwiczeń.

W projekcie programu zaplanowano badanie poziomu wiedzy uczestników przy zastosowaniu opracowanego przez realizatora pre-testu przed prelekcją oraz post-testu po prelekcji.

Całkowity koszt realizacji oszacowano na 576 000 zł, przy czym jednostkowy koszt uczestnictwa wynosi 550 zł/os.

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.431.23.2023 „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Czarnia na lata 2023-2028" realizowany przez: Gminę Czarnia; data ukończenia czerwiec 2023 oraz Aneksu „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny" z sierpnia 2016 r.

Opinia Rady Przejrzystości nr 112/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną enoxaparinum natricum w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną enoxaparinum natricum we wskazaniu pozarejestracyjnym: profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu, w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną: enoxaparinum natricum w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Obecne zlecenie dotyczy rozszerzenia aktualnie refundowanego wskazania o połóg zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Leki zawierające enoxparinum (Clexane, Clexane Forte, Neoparin i Neoparin Forte) są na liście leków refundowanych w katalogu A1 oraz E.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną i jest wiodącą przyczyną zgonów kobiet w ciąży i połogu. Zapadalność na ŻChZZ w tej populacji jest 5-10-krotnie wyższa podczas ciąży niż u kobiet nie będących w ciąży w analogicznej grupie wiekowej. W połogu, ryzyko to jest jeszcze większe i wzrasta 25-krotnie.

W profilaktyce ŻChZZ w ciąży, stosowane są prawie wyłącznie heparyny drobnocząsteczkowe (enoxaparnium, nadroparinum i inne), natomiast w połogu możliwe jest zastosowanie alternatywnych technologii. Jedną z grup są inne antykoagulanty: heparyna, fondaparynuks, danaparoid, acenokumarol. Możliwe jest również stosowanie pończoch o stopniowanym ucisku.

W ramach przeprowadzonego przeglądu dla wskazania profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w połogu odnaleziono 1 przegląd

systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet po porodzie siłami natury i cesarskim cięciu (Oakes 2023). Ze względu na niskie bezwzględne ryzyko zachorowania na ŻChZZ i przeważnie niewielką liczbę badań z udziałem kobiet w połogu, dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania heparyn drobnocząsteczkowych są niskiej jakości. Rekomendacje kliniczne polskie – Konsensus Polski 2017, europejskie – ESC 2018 i ESVS 2021 oraz amerykańskie – ACOG 2018 oraz ASH 2018 wskazują na zasadność stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (m. in. enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum) u pacjentek w ciąży i w czasie połogu, ze wskazaniami do terapii przeciwzakrzepowej – u pacjentek z wysokim ryzykiem lub nawet z niskim albo umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ. Autorzy wytycznych jednogłośnie zalecają kontynuację rozpoczętej w ciąży terapii przeciwzakrzepowej w połogu (6 tygodni), jednakże wskazują na zasadność wstrzymania leczenia na okres porodu. ESVS 2021, Konsensus Polski 2017 i ESC 2018 dodatkowo zalecają, aby całkowity czas stosowania HDCz był nie mniejszy niż 3 miesiące. Heparyny drobnocząsteczkowe mają najmniej skutków ubocznych.

Obecnie heparyny drobnocząsteczkowe - enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum są finansowane u kobiet w ciąży. Są one umieszczone w załączniku A1 we wskazaniu pozarejestracyjnym „profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL" oraz w załączniku E zawierającym wykaz leków dostępnych bezpłatnie dla kobiet w ciąży . Substancje te były ocenione pozytywnie przez RP w 2020 roku we wskazaniu terapia przeciwzakrzepowa: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, protezy zastawkowe serca, zespół antyfosfolipidowy w populacji kobiet w ciąży. Obecne zlecenie dotyczy rozszerzenia aktualnie refundowanego wskazania o połóg zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Liczebność populacji leczonej z zastosowaniem tych leków nie ulegnie zmianie lecz wydłuży się jedynie czas finansowanego leczenia. Koszt 6-tygodni terapii wynosi 347,20 – 1041,59 zł dla enoksaparyny sodowej.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), 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 objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.30.2023 „Enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu – w przypadkach innych niż określone w ChPL"; data ukończenia 7 czerwca 2023 r.

Opinia Rady Przejrzystości nr 113/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum we wskazaniu pozarejestracyjnym: profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu, w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną: nadroparinum calcicum w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu – w przypadkach innych niż określone w ChPL. Obecne zlecenie dotyczy rozszerzenia aktualnie refundowanego wskazania o połóg zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Leki zawierające nadroparinum (Fraxiparine i Fraxodi) są na liście leków refundowanych w katalogu A1 oraz E.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną i jest wiodącą przyczyną zgonów kobiet w ciąży i połogu. Zapadalność na ŻChZZ w tej populacji jest 5-10-krotnie wyższa podczas ciąży niż u kobiet nie będących w ciąży w analogicznej grupie wiekowej. W połogu, ryzyko to jest jeszcze większe i wzrasta 25-krotnie.

W profilaktyce ŻChZZ w ciąży, stosowane są prawie wyłącznie heparyny drobnocząsteczkowe (enoxaparnium, nadroparinum i inne), natomiast w połogu możliwe jest zastosowanie alternatywnych technologii. Jedną z grup są inne antykoagulanty: heparyna, fondaparynuks, danaparoid, acenokumarol. Możliwe jest również stosowanie pończoch o stopniowanym ucisku.

W ramach przeprowadzonego przeglądu dla wskazania profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w połogu odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności profilaktyki

przeciwzakrzepowej u kobiet po porodzie siłami natury i cesarskim cięciu (Oakes 2023). Ze względu na niskie bezwzględne ryzyko zachorowania na ŻChZZ i przeważnie niewielką liczbę badań z udziałem kobiet w połogu, dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania heparyn drobnocząsteczkowych są niskiej jakości. Rekomendacje kliniczne polskie – Konsensus Polski 2017, europejskie – ESC 2018 i ESVS 2021 oraz amerykańskie – ACOG 2018 oraz ASH 2018 wskazują na zasadność stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (m. in. enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum) u pacjentek w ciąży i w czasie połogu, ze wskazaniami do terapii przeciwzakrzepowej – u pacjentek z wysokim ryzykiem lub nawet z niskim albo umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ. Autorzy wytycznych jednogłośnie zalecają kontynuację rozpoczętej w ciąży terapii przeciwzakrzepowej w połogu (6 tygodni), jednakże wskazują na zasadność wstrzymania leczenia na okres porodu. ESVS 2021, Konsensus Polski 2017 i ESC 2018 dodatkowo zalecają, aby całkowity czas stosowania HDCz był nie mniejszy niż 3 miesiące. Heparyny drobnocząsteczkowe mają najmniej skutków ubocznych.

Obecnie heparyny drobnocząsteczkowe - enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum są finansowane u kobiet w ciąży. Są one umieszczone w załączniku A1 we wskazaniu pozarejestracyjnym „profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL" oraz w załączniku E zawierającym wykaz leków dostępnych bezpłatnie dla kobiet w ciąży . Substancje te były ocenione pozytywnie przez RP w 2020 roku we wskazaniu terapia przeciwzakrzepowa: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, protezy zastawkowe serca, zespół antyfosfolipidowy w populacji kobiet w ciąży. Obecne zlecenie dotyczy rozszerzenia aktualnie refundowanego wskazania o połóg zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Liczebność populacji leczonej z zastosowaniem tych leków nie ulegnie zmianie lecz wydłuży się jedynie czas finansowanego leczenia. Koszt 6-tygodni terapii wynosi 176,99 – 589,96 zł dla nadroparyny wapniowej.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), 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 z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.30.2023 „Enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży i połogu – w przypadkach innych niż określone w ChPL"; data ukończenia 7 czerwca 2023 r.