



BP.401.24.2023.AG

**Protokół nr 24/2023
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 19 czerwca 2023 roku**

Adam Maciejczyk otworzył posiedzenie o godzinie 10:05

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 14 osób):

1. Damian Czyżewski
2. Dominik Gajewski
3. Anna Gręziak
4. Tomasz Hryniewiecki
5. Maciej Karaszewski
6. Dorota Kilańska
7. Marcin Kołakowski
8. Marcin Lipowski
9. Adam Maciejczyk
10. Bogusław Machaliński
11. Tomasz Młynarski
12. Tomasz Pasierski
13. Jakub Pawlikowski
14. Rafał Suwiński
15. Janusz Szyndler
16. Anetta Undas
17. Monika Urbaniak

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Tomasz Romańczyk

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności włączenie na listę technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności technologii zawartych na Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dn. 15 marca 2023 r. tj.:
 - Artesunate Amivas (artezunat) we wskazaniu: do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci;
 - Kimmtrak (tebentafusp) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka;
 - Nulibry (fosdenopteryna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego typu A;

- Oxbryta (wokselotor) we wskazaniu: w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem;
 - Padcev (enfortumab vedotin) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1;
 - Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR);
 - Xenpozyme (olipudaza alfa) we wskazaniu: u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN);
 - Zokinvy (lonafarnib) we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego, dedykowanego terapii dla osób przewlekle chorych obejmującego łącznie:
- podanie leku, wyszczególnionego w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z warunkami określonymi dla poszczególnych leków,
 - wydanie leku w celu kontynuowania terapii przewlekłej w warunkach domowych,
 - edukację w zakresie administrowania tym lekiem w warunkach domowych,
 - warunki monitorowania terapii.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego B.119. „Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10 C73)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Toujeo (Insulinum glarginum) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych.
7. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Pasiński zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt. 5 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Anetta Undas zgłosiła konflikt interesów w zakresie pkt. 5 i 6 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jej głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (17 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analitycy Agencji przedstawili podsumowanie wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta z zakresu chorób metabolicznych.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler, Adam Maciejczyk, Jakub Pawlikowski, Anetta Undas, Tomasz Pasierski, Maciej Karaszewski, Tomasz Młynarski i Bogusław Machaliński.

Projekt opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dalszej dyskusji udział wzięli: Adam Maciejczyk, Anetta Undas, Janusz Szyndler, Anna Gręziak, Tomasz Pasierski, Monika Urbaniak, Marcin Kołakowski, Maciej Karaszewski, Tomasz Hryniewiecki, Damian Czyżewski i Marcin Lipowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (17 głosów „za”) uchwaliła opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Przewodniczący Rady Adam Maciejczyk przekazał prowadzenie posiedzenia Wiceprzewodniczącemu Rady Tomaszowi Pasierskiemu.

Adam Maciejczyk opuścił posiedzenie.

Ad 3. Analityk Agencji podsumował raport dot. zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego, dedykowanego terapii dla osób przewlekle chorych obejmującego łącznie:

- podanie leku, wyszególnionego w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z warunkami określonymi dla poszczególnych leków,
- wydanie leku w celu kontynuowania terapii przewlekłej w warunkach domowych,
- edukację w zakresie administrowania tym lekiem w warunkach domowych,
- warunki monitorowania terapii.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której udział wzięli: Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Jakub Pawlikowski, Anna Gręziak i Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (16 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji przedstawił najważniejsza informacje z raportu w sprawie oceny leku Cabometyx (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10: C73).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska udział wzięli: Anetta Undas, Rafał Suwiński, Anna Gręziak i Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (16 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji streścił raport w sprawie oceny leku Lynparza (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Bogusław Machaliński.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Bogusław Machaliński, Maciej Karaszewski, Rafał Suwiński i Anna Gręziak.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 14 głosami „za”, przy 2 głosach „wstrzymujących” z uwagi na zgłoszony konflikt interesów uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji omówił opracowanie analityczne dot. oceny leku Toujeo (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych.

W trakcie prezentacji posiedzenie opuściła Anetta Undas.

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

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska udział wzięli: Tomasz Pasierski, Marcin Lipowski i Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Zakończenie posiedzenia 14:01.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2022 z dnia 19 czerwca 2023 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na liście technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności

Rada Przejrzystości przedstawia ocenę technologii lekowych z wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 r. pod kątem włączenia ich na listę technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności Ministra Zdrowia. Kolejność poniższych technologii odzwierciedla poziom innowacyjności w ocenie Rady.

- 1. Kimmtrak (tebentafusp) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej;*
- 2. Padcev (enfortumab vedotin) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1;*
- 3. Zokinvy (lonafarnib) we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu ZMPSTE24;*
- 4. Artesunate Amivas (artezunat) we wskazaniu: do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci;*
- 5. Xenpozyme (olipudaza alfa) we wskazaniu: u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN);*



6. *Nulibry (fosdenopteryna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego typu A;*
7. *Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR);*
8. *Oxbryta (wokselotor) we wskazaniu: w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem.*

Uzasadnienie

Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami, składającymi się na ocenę innowacyjności technologii:

- *Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce,*
- *Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu,*
- *Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu,*
- *Istotność najważniejszego punktu końcowego,*
- *Jakość dostępnych dowodów naukowych.*

Rada nie brała pod uwagę aspektów ekonomicznych związanych z ewentualnym objęciem refundacją powyższych technologii.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40a ust. 5 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), w związku ze zleceniem przygotowania opinii w zakresie zasadności umieszczenia poszczególnych produktów z wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na liście technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności przygotowywanej przez MZ zawartym w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4504.358.2023.3.JWI z dnia 2 czerwca 2023 r., z uwzględnieniem zbiorczego nr: BP.425.1.2023 „Podsumowanie wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności”. Data ukończenia: 18 lutego 2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 64/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku
w sprawie wprowadzenia do wykazu świadczeń gwarantowanych
z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, świadczenia opieki
zdrowotnej dedykowanego terapii dla osób przewlekle chorych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, świadczenia opieki zdrowotnej dedykowanego terapii dla osób przewlekle chorych, obejmującego łącznie:

- *podanie leku, wyszczególnionego w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z warunkami określonymi dla poszczególnych leków,*
- *wydanie leku w celu kontynuowania terapii przewlekłej w warunkach domowych,*
- *edukację w zakresie administrowania tym lekiem w warunkach domowych,*
- *warunki monitorowania terapii,*

pod nazwą „Farmakoterapia dla osób z chorobami przewlekłymi”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocena dotyczy zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej dedykowanego terapii dla osób przewlekle chorych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, obejmującego łącznie: podanie leku, wydanie leku w celu kontynuowania terapii przewlekłej w warunkach domowych, edukację w zakresie administrowania tym lekiem w warunkach domowych, warunki monitorowania terapii.

Podstawę proponowanego świadczenia stanowi możliwość zmiany kategorii dostępności refundacyjnej leków generycznych stosowanych obecnie w ramach programów lekowych na leki refundowane dostępne w aptece na receptę lub refundowane w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych; oraz umożliwienie sumowania kosztów leków do procedury podania lub wydania leku pacjentowi w ramach porady specjalistycznej w AOS. Zarządzenie

nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ wskazuje, iż podanie leku w warunkach ambulatoryjnych dla osób z chorobami przewlekłymi mogłoby zostać zaopatrzone procedurą 99.2909 (Wlew dożylny innej substancji leczniczej), ale procedura ograniczona jest jednak do wlewu dożylnego i nie obejmuje podania podskórnego lub dostawowego.

Proponowane rozwiązania obejmują:

- 1) umożliwienie przeniesienia wybranych leków dostępnych aktualnie w ramach programów lekowych do wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece lub wykazu leków stosowanych w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych,
- 2) wprowadzenie do wykazu świadczeń gwarantowanych nowego świadczenia ambulatoryjnego dla osób z chorobami przewlekłymi, związanego z podaniem leku (pn. „Farmakoterapia dla osób z chorobami przewlekłymi”, obejmującego procedury ICD-9: (a) 99.97 Leczenie farmakologiczne, (b) XX.XY: Wydanie leku w celu kontynuowania terapii w warunkach domowych, wraz z przeprowadzeniem edukacji pacjenta w zakresie administrowania tym lekiem w warunkach domowych i monitorowaniem terapii,
- 3) umożliwienie sumowania kosztu leków do procedury podania lub wydania leku pacjentowi w ramach porady specjalistycznej w AOS.

Dowody naukowe

Odstąpiono od przeglądu rekomendacji i wytycznych klinicznych, ponieważ zlecenie obejmuje wprowadzenie nowej organizacji finansowania ze środków publicznych leków, które aktualnie są już stosowane i finansowane w leczeniu chorób przewlekłych.

Otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, który pozytywnie zaopiniował finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej dedykowanego farmakoterapii pacjentów z chorobami przewlekłymi.

Problem ekonomiczny

Wraz z pojawianiem się odpowiedników leków oryginalnych obserwuje się spadek kosztów leczenia daną substancją czynną. Roczny koszt leku na pacjenta nie przekracza 10 tys. zł dla 26 substancji czynnych stosowanych w 27 programach lekowych (dotyczy 66 778 pacjentów) oraz wynosi pomiędzy 10-20 tys. zł dla dwóch leków stosowanych w trzech programach lekowych (dotyczy 484 pacjentów).

Proponowana zmiana organizacji finansowania leków może się wiązać ze zwiększeniem kosztów z perspektywy płatnika publicznego. Wzrost kosztów będzie wynikał głównie ze zwiększenia dostępności do leków stosowanych wcześniej wyłącznie w ramach programów lekowych i tym samym wzrostem liczebności populacji docelowej. Prognozowany wzrost kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego wyniósł od 11,8 mln zł do 36,7 mln zł rocznie

w horyzoncie dwuletnim (wzrost liczebności populacji docelowej o 5% w pierwszym roku i 10% w drugim roku od wprowadzenia zmian).

Główne argumenty decyzji

Spodziewanym efektem wprowadzenia przedmiotowego świadczenia będzie:

- poprawa dostępności do terapii lekowych dla osób z chorobami przewlekłymi wymagających podania leku w warunkach AOS lub wydania leku do domu,
- optymalizacja sprawozdawczości danych (poprzez zwolnienie z konieczności kodowania Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych, SMPT),
- zmniejszenie liczby nieuzasadnionych klinicznie hospitalizacji przy jednoczesnym zabezpieczeniu specjalistycznej opieki medycznej w razie potrzeby.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1*/ art. 31c ust. 6 w zw. z art. 31ca i 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.), z uwzględnieniem raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: WS.420.5.2023 „Farmakoterapia dla osób z chorobami przewlekłymi - świadczenie opieki zdrowotnej w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej”; data ukończenia 07.06.2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 65/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku
w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib)
w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów
ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10: C73)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003961,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947,

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10: C73)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1175.0 Kabozantynib i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i uważa, że warunkiem finansowania kabozantynibu w omawianym wskazaniu powinno być jego pogłębienie do poziomu zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce.

Rada uważa, że kwalifikacja i monitorowanie leczenia w programie może odbywać się w oparciu o badanie TK lub MR. Ocenę zasadności zmian wprowadzonych w treści programu lekowego w odniesieniu do leku już refundowanego zawarto w dodatkowych uwagach Rady.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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:

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003961;

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954;
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947.

Zgodnie z projektem programu kabozantynib ma być stosowany u chorych:

- z nowotworem w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót, wznowa lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego, z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujący się do tej terapii, u pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w czasie uprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.
- po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitora kinaz tyrozynowych

Dodatkowo, Minister Zdrowia zlecił weryfikację zasadności zmian wprowadzonych w treści programu lekowego również w zakresie leku już refundowanego ze środków płatnika publicznego.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją (COSMIC 311), w którym bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z placebo. Do analizy wnioskodawcy włączono także 3 przeglądy systematyczne (Ji 2022, Jones 2021, Su 2022).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu COSMIC 311 były przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi. Mediana PFS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie kabozantynibu, w porównaniu do placebo (11 miesięcy vs. 1,9 miesiąca). Odnotowano istotną statystycznie przewagę kabozantynibu vs placebo w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi (14.9% vs 0%). Obserwowano nieistotną statystycznie tendencję do poprawy przeżywalności w grupie otrzymującej kabozantynib (w grupie kontrolnej dopuszczano jedną zmianę leczenia na kabozantynib przy progresji choroby). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (>10% pacjentów) w badaniu COSMIC 311 należały biegunka, zespół ręka-stopą, nadciśnienie, spadek apetytu, zmęczenie, nudności, wzrost ALT, wzrost AST, hipokalcemia, spadek masy ciała, wymioty, zapalenie żołądka, astenia, zapalenie błony śluzowej, hipomagnezja, proteinuria, duszności.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kabozantynibu w miejsce naturalnego przebiegu choroby jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania kabozantynib vs naturalny przebieg choroby znalazł się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia zaproponowanego RSS. Objęcie refundacją ocenianej technologii

lekowej będzie związane ze znaczącymi kosztami inkrementalnymi ponoszonymi z perspektywy NFZ. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej oraz z nieuwzględnienia opcjonalnej technologii lekowej.

Główne argumenty decyzji

Wyniki badania COSMIC 311 wskazują, że kabozantynib stosowany u chorych z opornym na leczenie radiojodem zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których doszło do progresji przy leczeniu lekami antyangiogennymi znamienne wydłuża (w porównaniu do placebo) czas do progresji choroby. W grupie leczonej kabozantynibem odnotowano także istotny klinicznie odsetek odpowiedzi na leczenie. Analiza ekonomiczna wykazała zarazem, że oszacowany ICUR dla porównania kabozantynib vs naturalny przebieg choroby znalazł się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia zaproponowanego RSS. Z tego powodu Rada uważa, że warunkiem finansowania kabozantynibu w omawianym wskazaniu powinno być pogłębienie RSS do poziomu zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce.

Dodatkowe uwagi Rady:

Odnosząc się do oceny zasadności zmian wprowadzonych w treści programu lekowego B.119 również w zakresie leku już refundowanego (sorafenib) Rada zwraca uwagę, że dodanie zapisów umożliwiających włączenie do terapii sorafenibem pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do wcześniejszego leczenia jodem radioaktywnym może, potencjalnie, wpłynąć na rozszerzenie populacji. Ponadto, proponowane stosowanie sorafenibu u pacjentów nie kwalifikujących się do wcześniejszego leczenia jodem radioaktywnym będzie wskazaniem pozarejestacyjnym (off-label). Z tych powodów zasadność zapisów powalających na włączenie do terapii sorafenibem pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do wcześniejszego leczenia jodem radioaktywnym budzi wątpliwości.

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.423.1.10.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: »Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10: C73)«”; data ukończenia 7 czerwca 2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku
w sprawie oceny leku Lynparza (olaparib) w ramach programu
lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318,*
- *Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325,*

w ramach programu B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, w odniesieniu do subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi.

Rada Przejrzystości uważa, że w celu ograniczenia kosztów wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Lynparza (olaparibum) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne objęcie refundacją powyższych produktów leczniczych we wskazaniach:

- *zaawansowany/ przerzutowy rak hormonozależny,*
 - *zaawansowany/ przerzutowy rak potrójnie ujemny,*
- pod warunkiem dalszego obniżenia kosztów terapii do kosztów terapii talazoparybem.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym i stanowi najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu u kobiet. Ocenia się, że około 5-10% raków piersi ma podłoże dziedziczne, przy czym zdecydowana większość (~90%) z tej grupy nowotworów związana jest z germinalnymi mutacjami specyficznych genów. Najlepiej opisane są geny BRCA1 i BRCA2, których głęboko penetrujące mutacje związane są z zespołem dziedziczonych w sposób autosomalnie dominujący nowotworów piersi i jajnika. Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek wariantów BRCA1 i BRCA2 wynosi 65% i 45%, odpowiednio. Zapadalność wzrasta z wiekiem. Etiologia w rakach spontanicznych nie jest w pełni poznana, jako czynniki ryzyka wskazuje się m.in. promieniowanie

jonizujące, przebieg miesiączkowania, brak ciąży, łagodne choroby piersi, niewłaściwa dieta, otyłość.

Oceniany lek miałby znaleźć się w istniejącej grupie limitowej (1149.0, Olaparyb), zaproponowano dla niego RSS.

Produkt leczniczy Lynparza (olaparibum) w odniesieniu do raka piersi był przedmiotem oceny w AOTMiT w 2020 r. w ramach wniosku o ratunkowy dostęp do terapii lekowych, we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+.

Dowody naukowe

W ramach analizy włączono dwa badania RCT:

- *OlympiA* – porównujące olaparyb do placebo w populacji chorych z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji BRCA 1/2, którzy ukończyli leczenie miejscowe i terapię (neo)adjuwantową lub adjuwantową.
- *OlympiAD* – porównujące olaparyb z chemioterapią jednolekową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecnością mutacji BRCA 1/2.

Celem przeprowadzenia porównania pośredniego, porównującego olaparyb z talazoparybem w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, do analizy włączono badanie RCT EMBRACA, w którym talazoparyb porównano z jednolekową chemioterapią w populacji chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z mutacją BRCA 1/2.

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA - badanie *OlympiA*: olaparyb (OLA) vs. placebo (PLC) (porównanie bezpośrednie):

- *czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej* (ang. *Invasive Disease-free Survival, IDFS*): do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu IDFS. Liczba zdarzeń w ciągu 48 m-cy obserwacji wyniosła 134 w grupie OLA i 207 w grupie kontrolnej, co stanowiło ok. 19% wszystkich pacjentów w badaniu. Odsetek chorych bez choroby inwazyjnej w 4-letnim okresie wyniósł 83% i 75% odpowiednio w ramieniu OLA i PLC. Oszacowane 4-letnie ryzyko względne wskazuje na 37% mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej lub zgonu wynikające ze stosowania OLA względem PLC – uzyskany wynik był istotny statystycznie.
- *czas przeżycia wolny od choroby odległej* (ang. *Distant Disease-free Survival, DDFS*): do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu DDFS. Odsetek badanych bez choroby odległej wyniósł 86,5% i 79,1%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w 48-m-cznym okresie obserwacji. W zakresie oceny DDFS wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka

wystąpienia choroby odległej związane ze stosowaniem OLA w porównaniu do PLC, zarówno w 3-letnim jak i 4-letnim okresie obserwacji.

- *przeżycie całkowite (ang. Overall Survival, OS): do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu OS. Odsetek pacjentów żyjących po 4 latach od randomizacji wyniósł 89,8% w grupie badanej oraz 86,4% w grupie kontrolnej. Wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko zgonu po zastosowaniu OLA stanowiło 68% wyjściowego ryzyka zgonu.*
- *ocena jakości życia (ang, Quality of Life, QoL): ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Uzyskane wyniki wykazały, że ogólna jakość życia (Global Health Status and Quality of Life) nie pogorszyła się w ciągu 12 m-cy leczenia z zastosowaniem zarówno OLA jak i PLC. Nie odnotowano różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi ramionami.*

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA - Olaparyb (OLA) vs. Talazoparyb (TAL) (porównanie pośrednie):

- *Przeprowadzone na podstawie badań OlympiAD i EMBRACA porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OLA a TAL w zakresie analizowanych punktów końcowych: przeżycie bez progresji lub zgonu (PFS), przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), czas do pogorszenia jakości życia.*

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA: w badaniu OlympiA wykazano, że stosowanie OLA w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych: i) ogółem, ii) co najmniej 3. Stopnia, iii) 4. Stopnia, iv) prowadzących do stałego przerwania leczenia, v) prowadzących do redukcji dawki. Odnotowano także, że wśród pacjentów stosujących OLA względem PLC wystąpiło istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: i) zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, ii) nowego złośliwego nowotworu. Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 92% pacjentów otrzymujących OLA oraz u ok. 84% w ramieniu PLC. Z kolei zdarzenia niepożądane skutkujące trwałym odstawieniem leczenia odnotowano u ok. 11% w grupie badanej i ok. 5% w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami prowadzącymi do przerwania terapii olaparybem były nudności (2,2%), niedokrwistość (1,8%), zmęczenie (1,6%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (1,0%). Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u powyżej 1% badanych wśród otrzymujących olaparyb to niedokrwistość (8,7%), neutropenia (4,9%), leukopenia (3,0%), zmęczenie (1,8%).

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA:

wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż zastosowanie OLA wiąże się w porównaniu z TAL istotnym statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: i) nudności dowolnego stopnia, ii) wymiotów dowolnego stopnia, a ponadto niższym ryzykiem wystąpienia: i) zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, ii) anemii dowolnego stopnia, iii) zdarzeń prowadzących do redukcji dawki. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia.

W przypadku wczesnego raka piersi potrójnieujemnego i hormonozależnego z mutacją BRCA 1 lub 2, po uprzednim leczeniu inwazyjnym i terapii (neo)adjuwantowej oraz z chorobą resztkową, zalecanym postępowaniem jest olaparyb w ramach terapii adjuwantowej (NCCN 2023, ASCO 2020/2023).

W przypadku zaawansowanego raka piersi HER2 ujemnego z obecnością mutacji BRCA 1 lub 2 preferowaną przez wytyczne opcją leczenia I do III linii są inhibitory PARP, tj. olaparyb, talazoparyb (NCCN 2023, ASCO 2020/2023, ESMO 2021, PTOK 2020). W zależności od linii leczenia przerzutowego raka piersi, jako alternatywę dla inhibitorów PARP wskazuje się także chemioterapię opartą na platynie i satycuzumab gowitekan - dotyczy postaci TNBC (ESMO 2021, NCCN 2023, ASCO 2020/2023) albo chemioterapię jednoskładnikową - dotyczy postaci hormonozależnej, odpornej na leczenie hormonalne (ESMO 2021, NCCN 2023, ASCO 2020/2023).

W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych w zakresie leczenia wczesnego raka piersi, funkcjonują trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2023, NICE 2023, G-BA 2023) i jedna rekomendacja pozytywna warunkowa (CADTH 2023). W zakresie leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi funkcjonują dwie 2 pozytywne rekomendacje (HAS 2019, G-BA 2020).

Problem ekonomiczny

Stosowanie olaparybu w miejsce placebo z wczesnym rakiem piersi jest droższe i skuteczniejsze w wariancie z RSS, jak i bez uwzględniania RSS. Oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności dla wariantu z RSS i powyżej tego progu bez RSS.

Wg Wnioskodawcy stosowanie olaparybu w miejsce talazoparybu w populacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, w wariancie uwzględniającym RSS, jest tańsze [redacted]. W wariancie bez RSS stosowanie olaparybu w miejsce talazoparybu jest droższe [redacted].

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi z perspektywy NFZ. Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki analizy Wnioskodawcy z uwzględnieniem proponowanego RSS wskazują, że po objęciu refundacją leku Lynparza wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS wskazują na odpowiednio większy wzrost kosztów zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji: [REDACTED]

Wg Analityków Agencji, uwzględniając rzeczywisty koszt talazoparybu, objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje większy wzrost wydatków płatnika publicznego [REDACTED] w 1. i [REDACTED] w 2. roku refundacji w wariancie z RSS, odpowiednio [REDACTED] w stosunku do analizy Wnioskodawcy.

Główne argumenty decyzji

- *pozytywne rekomendacje kliniczne w leczeniu raka piersi.*

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.423.1.11.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.9.FM. »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)«”; data ukończenia: 7 czerwca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o. o. 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: Pfizer Polska Sp. z o. o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku
w sprawie oceny leku Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu:
leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine), roztwór do wstrzykiwań, 300 j/ml, 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, GTIN: 05909991231538, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3 i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego zgodnie z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Substancją czynną produktu leczniczego Toujeo jest insulina glargine (Gla-300) - insulina bazalna przeznaczona do stosowania raz na dobę.

Produkt leczniczy Toujeo nie był dotychczas przedmiotem opinii Rady Przejrzystości, natomiast kilkakrotnie oceniano inne produkty (Lantus, Abasaglar) zawierające insulinę glargine (Gla-100) we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego. W przypadku tych leków (zarówno Lantus, jak i Abasaglar) Rada uznała za zasadną refundację u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH przez co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub w przypadku stosowania insuliny NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Jednocześnie Rada wyraziła negatywną opinię w sprawie rozszerzenia refundacji na całą populację pacjentów w cukrzycą typu 2, niezależnie od wcześniejszego leczenia (ORP nr 264,265/2014 z dn. 8 września 2014r., ORP nr 101/2016 z dn. 26 września 2016r.).

Biorąc pod uwagę cukrzycę typu 2, produkt leczniczy Toujeo, podobnie jak inne leki zawierające insulinę glargine, jest aktualnie refundowany we wskazaniach: „Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi

epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)”.
Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie zakresu refundacji produktu leczniczego Toujeo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 do wszystkich dorosłych pacjentów, czyli bez ww. ograniczeń. Wnioskowane wskazanie mieści się w zakresie zarejestrowanego wskazania.

Dowody naukowe

Wytyczne towarzystw naukowych (PTD 2023, ADA 2023, ADA-EASD 2022) rekomendują u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie długo działających analogów insuliny nad stosowaniem insuliny NPH ze względu na niższe ryzyko występowania hipoglikemii, zwłaszcza hipoglikemii nocnej. Wytyczne wskazują, że przy wyborze farmakoterapii należy kierować się podejściem spersonalizowanym biorąc pod uwagę współistniejące choroby, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp do leków, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje pacjenta (ADA 2023, PTD 2023, ADA-EASD 2023, NICE 2022).

Do klinicznej analizy skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 wybrano następujące technologie alternatywne:

- *w populacji nieleczonej uprzednio insuliną (TN, ang. treatment-naïve):*
 - *insulina NPH + doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD),*
 - *mieszanki insulinowe (MIX) ± OAD;*
- *w populacji już leczonej insuliną (TE, ang. treatment experienced):*
 - *insulina NPH ± bolus ± OAD,*
 - *MIX ± OAD.*

Wnioskowane wskazanie dotyczy poszerzenia obowiązujących zapisów refundacyjnych dla Gla-300, dlatego jako komparatorów nie uwzględniono innych preparatów z grupy długodziałających analogów insuliny (LAA), które obecnie są finansowane w analogicznym wskazaniu jak Gla-300, tj. Gla-100, insulina detemir oraz mieszanka insuliny degludec z insuliną aspart.

W badaniu Ling 2021, jedynym bezpośrednio porównującym Gla-300 + OAD względem NPH + OAD, w populacji TN, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej średnią zmianą HbA1c oraz zmianą stężenia glukozy na czczo (FPG). Nie stwierdzono też różnic w zakresie przyrostu masy ciała. W grupie stosującej Gla-300 wykazano istotnie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania hipoglikemii nocnej, jak i hipoglikemii ogółem. Jednocześnie w grupie Gla-300 stwierdzono istotnie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę. W badaniu nie została wykonana analiza bezpieczeństwa. Badanie to zostało przeprowadzone na nielicznej (n=49), wyłącznie azjatyckiej populacji, co stanowi istotne

ograniczenie. Pacjenci o pochodzeniu azjatyckim, w porównaniu do populacji kaukaskiej, charakteryzują się mniejszą masą ciała, mniejszym BMI, a także odmienną skutecznością insulinoterapii (Vale Moreira 2021, Davidson 2013).

Analiza kliniczna, poza jednym ww. badaniem RCT, opiera się na porównaniach pośrednich, tj. w populacji TN: Gla-300 + OAD vs NPH + OAD, Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD, natomiast w populacji TE: Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD, Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD. Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 względem komparatorów wskazuje ogólnie, że terapia Gla-300 wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem; jednocześnie powoduje większe zapotrzebowanie na insulinę. Natomiast biorąc pod uwagę kontrolę glikemii, nie stwierdzono znaczących różnic. Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic pomiędzy terapią insuliną Gla-300 a technologiami alternatywnymi.

Problem ekonomiczny

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są m.in. z: uwzględnieniem charakterystyki początkowej populacji nieodpowiadającej warunkom polskim, określeniem wielkości populacji docelowej, zużyciem innych leków, pominięciem części kosztów (igły do insulinoterapii), oszacowaniem udziałów w rynku, a także rozpowszechnieniem preparatu Toujeo w scenariuszu nowym. Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Toujeo w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego będzie związane ze wzrostem wydatków całkowitych w wariancie bez RSS i spadkiem wydatków całkowitych w wariancie z RSS, natomiast w perspektywie wspólnej będzie związane ze wzrostem wydatków całkowitych zarówno w wariancie bez RSS, jak i w wariancie z RSS.

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2015/2018, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2015). W rekomendacjach pozytywnych zwrócono uwagę na podobną skuteczność do insuliny glargine 100 j/ml (Lantus). Dokument HAS 2015/2018 zaznacza, że Toujeo jest lekiem drugiego rzutu w cukrzycy typu 2 stanowiąc alternatywę dla insuliny NPH, jeśli istnieje ryzyko ciężkiej nocnej hipoglikemii. W dokumencie SMC 2015 wskazano warunki refundacji zawężone do chorych z nawracającymi epizodami hipoglikemii oraz do pacjentów wymagających profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonywaniu iniekcji.

Główne argumenty decyzji

- Brak nowych dobrej jakości danych klinicznych uzasadniających zmianę aktualnych wskazań refundacyjnych,
- Liczne ograniczenia analizy ekonomicznej nie pozwalają na wiarygodne wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii.

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.423.0.8.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych”; data ukończenia: 6 czerwca 2023.