



BP.401.36.2023.PP

**Protokół nr 36/2023
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 11 września 2023 roku**

Janusz Szyndler otworzył posiedzenie o godzinie 10.09

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

1. Tomasz Hryniewiecki
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Marcin Lipowski
5. Tomasz Młynarski
6. Tomasz Pasierski
7. Jakub Pawlikowski
8. Janusz Szyndler
9. Monika Urbanek

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Bogusław Machaliński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną dasatinibum z programów lekowych B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” oraz B.65. "Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)" do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w treści programu lekowego B.81. „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumabum), w ramach programu lekowego: leczenie ciężkiego przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rxulti (brexpiprazolum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskutecznej lub złej tolerancji, lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Entresto (sacubitrilum + valsartanum) we wskazaniu: u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

9. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana) we wskazaniu: zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:
 - czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,
 - bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.
10. Przygotowanie stanowiska w zakresie zasadności wydania zgód na refundację produktu leczniczego Nilemdo (bempedoic acid), w ramach importu docelowego we wskazaniu: miażdżyca.
11. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób dorosłych z województwa kujawsko-pomorskiego”.
12. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował najważniejsze informacje z raportu w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową”.

Projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Janusz Szyndler.

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

Ad 3. Analityk Agencji przedstawił raport w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną”.

Projekt opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji udział wzięli: Maciej Karaszewski, Jakub Pawlikowski, Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada uchwaliła jednogłośnie pozytywną opinię (9 głosów „za”) (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji streścił raport w sprawie zasadności przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną dasatinibum z programów lekowych B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” oraz B.65. "Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)" do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Projekt opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

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

Ad 5. Analityk Agencji przedstawił raport dotyczący zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w treści programu lekowego B.81. „Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph(-) (ICD- 10: D45, D47.1)”.

Projekt opinii Rady przedstawił: Tomasz Pasierski.

W tym momencie Tomasz Hryniewiecki opuścił spotkanie.

W dyskusji udział wzięli: Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Marcin Lipowski

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji omówił raport w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumabum), w ramach programu lekowego: leczenie ciężkiego przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

W tym momencie Tomasz Hryniewiecki dołączył do spotkania.

Projekt stanowiska Rady przedstawił: Marcin Lipowski.

W dyskusji głos wzięli: Marcin Lipowski, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada (7 głosów „za” i 2 „przeciw”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji przedstawił raport w sprawie oceny leku Rxulti (brexpiprazolum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskutecznej lub złej tolerancji, lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Projekt stanowiska Rady przedstawił: Maciej Karaszewski.

W dyskusji głos wzięli: Maciej Karaszewski, Janusz Szyndler, Marcin Lipowski

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analityk przedstawił najważniejsze dane z raportu w sprawie oceny leku Entresto (sacubitrilum + valsartanum) we wskazaniu: leczenie objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u osób dorosłych.

Projekt stanowiska Rady przedstawił: Tomasz Hryniewiecki.

W dyskusji głos wzięli: Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Tomasz Hryniewiecki

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie uchwaliła jednogłośnie pozytywne (9 głosów „za”) stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Analityk omówił raport w sprawie oceny leku VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana) we wskazaniu: zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.

Projekt stanowiska Rady przedstawił: Dorota Kilańska.

W dyskusji głos wzięli: Janusz Szyndler, Dorota Kilańska, Jakub Pawlikowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie uchwaliła pozytywne stanowisko (9 głosów „za”) (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Analityk przedstawił raport dotyczący zasadności wydania zgód na refundację produktu leczniczego Nilemdo (bempedoic acid), w ramach importu docelowego we wskazaniu: miażdżyca.

Projekt stanowiska Rady przedstawił: Janusz Szyndler

W dyskusji głos wzięli: Tomasz Pasierski, Tomasz Hryniewiecki.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 11. Analityk przedstawił kluczowe informacje z raportu dotyczącego programu polityki zdrowotnej: „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób dorosłych z województwa kujawsko-pomorskiego”.

Projekt opinii Rady przedstawił: Monika Urbaniak.

W dyskusji głos wzięli: Tomasz Hryniewiecki, Monika Urbaniak, Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 12. Prowadzący zakończył posiedzenie o 15.13.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 152/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian
w dotychczasowym opisie programu lekowego B.14.
„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę
szpikową (ICD-10 C92.1)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych, których istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. CML stanowi około 15% wszystkich białaczek. W 2019 roku na wszystkie białaczki szpikowe w Polsce zachorowało 669 mężczyzn i 571 kobiet. U chorych leczonych TKI, niezależnie od fazy choroby, szybko dochodzi do eliminacji klonów komórkowych z obecną translokacją chromosomalną, co w większości przypadków przekłada się na bezobjawowy przebieg schorzenia i dłuższe przeżycie całkowite. U osób wykazujących oporność na TKI leczeniem z wyboru jest allo-HSCT.

Zakres opiniowanych zmian w programie lekowym B.14. obejmuje:

- 1) dodanie do programu terapii lekiem asciminib;*
- 2) połączenie oddzielnych części aktualnego programu (dotyczących leczenia substancjami czynnymi nilotynib, bosutynib i ponatynib) oraz programu lekowego dla asciminibu w jedną część, z jednoczesnym usunięciem części dotyczącej dazatynibu (w związku z propozycją przeniesienia tej substancji do katalogu chemioterapii);*
- 3) dodanie krótkiego wstępu;*
- 4) modyfikacja punktów dotyczących ogólnych i szczegółowych kryteriów kwalifikacji do programu, czasu leczenia, kryteriów wyłączenia, dawkowania,*

badań przy kwalifikacji oraz monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia;

5) podzielenie punktu „Monitorowanie leczenia” na punkty „Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia” i „Monitorowanie skuteczności leczenia”;

6) dodanie w punkcie „Monitorowanie programu” zapisu o przekazywaniu danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii.

Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje praktyki klinicznej przewlekłej białaczki szpikowej – polskie PTOK 2020, europejskie ELN 2020 i amerykańskie NCCN 2023. Dokumenty te opisują zalecane schematy leczenia w różnych fazach choroby, ze wskazaniem, w których liniach leczenia zaleca się stosowanie konkretnych TKI i w jakiej dawce. Przedstawiają też postępowanie w przypadku nietolerancji lub oporności na poszczególne TKI. W świetle wytycznych NCCN 2023 asciminib jest możliwą opcją leczenia CML-CP u pacjentów z mutacją T315I lub CML-CP z opornością albo nietolerancją na co najmniej dwa TKI.

Problem ekonomiczny

Zmiany, które mogą istotnie wpływać na poziom wydatków płatnika publicznego, to dodanie możliwości stosowania asciminibu oraz przeniesienie dazatynibu do katalogu leków refundowanych w chemioterapii. Wpływ na wydatki płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu Scemblix, zawierającego substancję czynną asciminib, został już oceniony przez AOTMiT w ramach raportu nr OT.4231.1.2023. Z kolei ocena wpływu na budżet wynikającego z przeniesienia dazatynibu została przedstawiona w raporcie nr OT.422.0.15.2023.

Inne zmiany mogące potencjalnie wpływać na koszty i liczebność pacjentów w programie lekowym, to rozszerzenie możliwości wcześniejszego stosowania przez osoby włączane do programu dwóch TKI (niezależnie której generacji), a także umożliwienie zastosowania trzeciego TKI drugiej generacji w razie nietolerancji dwóch wcześniejszych (nie tylko w przypadku bosutynibu). Uwzględniając obecne rekomendacje kliniczne zmiany te najprawdopodobniej nie wpłyną znacząco na wielkość populacji, będą bowiem dotyczyły niewielkiego odsetka chorych.

Główne argumenty decyzji

- W stanowisku z dnia 11 kwietnia 2023 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leku Scemblix (asciminibum) w ramach leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, leczonych wcześniej dwoma lub więcej inhibitorami kinazy tyrozynowej, z zaznaczeniem, że konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie

ceny leku. Warunkowo pozytywną rekomendację w tym zakresie wydał również Prezes AOTMiT.

- *Analiza ekonomiczna sporządzona przez AOTMiT wskazuje, że przeniesienie produktów leczniczych zawierających dasatynib do katalogu leków refundowanych w chemioterapii może przynieść oszczędności dla płatnika publicznego.*
- *Pozostałe proponowane zmiany ujednolicają zapisy programu, co powinno usprawnić jego realizację. Pozostają one w zgodzie z ChPL i co do zasady znajdują uzasadnienie w wytycznych towarzystw naukowych.*
- *Uwzględniając potrzeby zdrowotne, skuteczność i bezpieczeństwo terapii możliwy wzrost kosztów dla płatnika publicznego jest akceptowalny.*
- *Zmiany programu lekowego uzyskały poparcie Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii.*

Uwaga Rady:

1. *Zapis dotyczący możliwości podania trzeciego TKI drugiej generacji wymaga doprecyzowania. Wytyczne kliniczne zalecają, by po stwierdzeniu oporności lub nietolerancji na dwa TKI zastosować ponatynib w przypadku CML-AP i CML-BP albo asciminib w przypadku CML-CP, z wyjątkiem pacjentów, którzy nie mogą przyjmować tych leków (np. pacjentów kardiologicznych).*
2. *Zmiana w zakresie włączenia do programu lekowego asciminibu uwarunkowana jest pozytywną decyzją refundacyjną Ministra Zdrowia.*

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 analitycznego AOTMiT nr OT.422.0.14.2023 „Wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.14 »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)«”; data ukończenia: 7 września 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 153/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowym
opisie programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą
białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) jest nowotworem wywodzącym się z prekursorów linii limfocytów B lub T (limfoblastów). Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. ALL należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku do kilkunastu tygodni. Cechuje się jednak dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję.

Zakres opiniowanych zmian w programie lekowych B.65 („Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”) obejmuje: 1) połączenie pięciu części aktualnego programu dotyczącego leczenia 3 substancjami czynnymi (ponatynib, blinatumomab, inotuzumab ozogamcyny) w jedną część programu („część I programu”); druga część programu („część II programu”) obejmująca leczenie z zastosowaniem terapii CAR-T pozostała wyodrębniona ze względu na swoją unikalność terapeutyczną; 2) dodanie wstępu w każdej z części programu; 3) ujednoczenie zapisów dot. kryterium wiekowego; 4) ujednoczenie zapisów dotyczących całkowitej remisji; 5) podzielenie punktu „Monitorowanie leczenia” na dwa punkty: „Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia” i „Monitorowanie skuteczności leczenia”; 6) dodanie w punkcie „Monitorowanie programu” zapisu o przekazywaniu danych dotyczących

wybranych wskaźników skuteczności terapii. Jedną z ważniejszych i najbardziej kosztochłonnych zmian jest propozycja poszerzenia populacji pacjentów włączanych do terapii Tisagenlecleucelem o leczenie nawrotu pozaszpikowego: drugiego lub kolejnego oraz po alloHSCT.

Dowody naukowe

W ramach wyszukiwania danych naukowych dla zmian w PL dotyczących poszerzenia populacji pacjentów włączanych do terapii Tisagenlecleucelem (leczenie nawrotu pozaszpikowego: drugiego lub kolejnego oraz po alloHSCT), odnaleziono 5 badań spełniających kryteria włączenia: 3 publikacje pełnotekstowe (Fabrizio 2022, Rubinstein 2020, Schultz 2021) oraz 2 abstrakty konferencyjne (Ghorashian 2022, Talekar 2017). U większości pacjentów leczonych za pomocą CAR-T z powodu pozaszpikowego nawrotu lub opornej na leczenie ALL, uzyskano odpowiedź na leczenie (60%-90% pacjentów). Współczynniki przeżycia uzyskiwane przez pacjentów z populacji docelowej nie różniły się od wyników uzyskiwanych przez pacjentów z nawrotami szpikowymi. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały: zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczności. Nie raportowano żadnej śmierci z powodu tych zdarzeń niepożądanych.

Odnaleziono wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, 3 towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2023 oraz European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2016. W wytycznych odnaleziono informacje dotyczące: kryteriów kwalifikacji, monitorowania skuteczności terapii oraz badań rekomendowanych przy kwalifikacji do leczenia, które są zgodne z proponowanymi zapisami PL.

Opinie ekspertów, w tym właściwych konsultantów krajowych, na temat najistotniejszych proponowanych zmian są pozytywne, a proponowane zapisy nie są sprzeczne z ChPL i znajdują uzasadnienie w wytycznych towarzystw naukowych.

Większość innych proponowanych zmian w programie lekowym ma charakter formalny i ujednolica zapisy, co pozwala przypuszczać, że usprawni realizację programu w przyszłości.

Problem ekonomiczny

W odniesieniu do cz. I, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, proponowana zmiana kryteriów kwalifikacji nie spowoduje wzrostu wielkości populacji pacjentów pediatrycznych leczonych blinatumomabem. Natomiast w odniesieniu do cz. II proponowana zmiana kryteriów kwalifikacji spowoduje wzrost populacji pacjentów pediatrycznych otrzymujących terapię CAR-T o 1-2 pacjentów rocznie, co spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

- *Proponowane zmiany mają oparcie w danych naukowych i opiniach ekspertów klinicznych.*
- *Ujednolicają zapisy i usprawniają realizację programu.*
- *Uwzględniając potrzeby zdrowotne, skuteczność i bezpieczeństwo terapii przewidywany wzrost kosztów dla płatnika publicznego jest akceptowalny.*

Uwagi Rady:

Należy uwzględnić następujące uwagi zgłoszone przez ekspertów klinicznych:

- *wprowadzenie w programie możliwości zastosowania blinatumomabu u dzieci, u których nie planowane jest wykonanie allo-HSCT np. u dzieci z trisomią 21 i wznową ALL;*
- *Rada Przejrzystości zwraca uwagę, iż przy ocenie decyzji o poszerzeniu wskazań dla Tisagenlecleucelu nie przeprowadzono szczegółowej oceny parametrów farmakoekonomicznych.*

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.422.0.16.2023 „Wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.65 »Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)«”; data ukończenia: 6 września 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 154/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie przeniesienia produktów leczniczych zawierających
substancję czynną dasatinibum z programów lekowych B.14.
„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową” oraz B.65.
„Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną” do katalogu
leków refundowanych w chemioterapii

Rada Przejrzystości uważa za zasadne przeniesienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną dasatinibum z programów lekowych B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.1)” oraz B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Aktualnie w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w ramach programu B.14 oraz leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w ramach programu B.65 refundowane są następujące produkty lecznicze zawierające dazatynib: Dasatinib Stada, Dasatinib Zentiva, Dasatinib Mylan i Sprycel.

Analizując aktualny program lekowy B.14 oraz proponowane zapisy załącznika katalogu chemioterapii można wskazać, że wskazania zdefiniowane w projekcie załącznika do chemioterapii są zgodne ze wskazaniami określonymi w ChPL produktów leczniczych zawierających substancję czynną dazatynib i pokrywają się z obecnymi zapisami programu lekowego. Do proponowanych zmian zapisów załącznika dodano nowe kryterium kwalifikacji do leczenia dazatynibem – leczenie chorych dorosłych na kryzę limfoblastyczną przewlekłej białaczki szpikowej (czego nie uwzględniono w PL B.14), co może przełożyć się na wzrost liczebności populacji. Dawkowanie dazatynibu w powyższych wskazaniach jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej oraz ChPL.

Analizując aktualny program lekowym B.64 oraz proponowaną zmianę zapisu załącznika katalogu chemioterapii, można wskazać, że wskazania zdefiniowane w projekcie załącznika do chemioterapii są zgodne ze wskazaniami określonymi w ChPL produktów leczniczych zawierających substancję czynną dazatynib. W proponowanym zapisie treści załącznika wyróżniono szczególnie

niepowodzenie/nietolerancję na uprzednie leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (w tym leczenie imatynibem). W proponowanej treści załącznika do chemioterapii jako kryteria wskazano leczenie dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub akceleracji lub kryzy blastycznej oraz niepowodzenia, utraty odpowiedzi lub nietolerancji na uprzednie leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej, w tym leczenie imatynibem. Zapisy proponowanego załącznika do katalogu chemioterapii są zgodne zarówno z zapisami w ChPL dla produktów leczniczych zawierających dazatynib jak i wytycznymi klinicznymi.

Dowody naukowe

W wytycznych klinicznych NCCN 2023 i ELN 2020 przedstawiono, że w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej preferowanymi lekami są: imatynib lub inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji (bosutynib, dazatynib, nilotynib). W zależności od odpowiedzi na leczenie pierwszej linii można rozważyć kontynuację leczenia lekiem pierwszej linii, zwiększenie dawki imatynibu bądź zmianę jednego leku z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Wszystkie odnalezione wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej wskazują, że pacjenci którzy utracili odpowiedź na leczenie imatynibem mogą wykazać odpowiedź na leczenie dazatynibem. U pacjentów z Ph+ ALL dodanie inhibitora kinazy tyrozynowej do chemioterapii pomaga zwiększyć szansę na remisję białaczki.

Problem ekonomiczny

Prognozowana liczba chorych leczonych dazatynibem wyniesie ponad 700 pacjentów w 2024 roku oraz 2025 roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym wskazują, że przeniesienie dazatynibu z programów lekowych do katalogu chemioterapii spowoduje spadek wydatków płatnika o około 3,6 mln zł w I roku oraz 3,7 mln zł w roku II. Zmniejszenie wydatków wynika z różnicy kosztów monitorowania leczenia (diagnostyki w PL, okresowej oceny skuteczności chemioterapii).

Głównym ograniczeniem analizy jest brak odnalezienia danych pozwalających oszacować zmianę wielkości populacji, zatem w wariancie podstawowym analizy założono, że liczba pacjentów leczonych dazatynibem nie ulegnie zmianie. Powyższe założenie jest obarczone niepewnością z uwagi na niewielkie różnice w zapisach pomiędzy istniejącymi programami lekowymi a proponowanym załącznikiem do katalogu chemioterapii, w którym brak jest między innymi szczegółowym kryteriów włączenia oraz wyłączenia z leczenia. Należy przy tym zaznaczyć, że testowano wariant, w którym założono 10% wzrost liczebności populacji, w którym spadek wydatków inkrementalnych wyniósł ok. 0,9 mln zł w I roku oraz ok. 1 mln zł w II roku analizy, co jednak nie wpływa na zasadniczy kierunek wnioskowania.

Należy również zaznaczyć, że w wyniku wprowadzenia na rynek leków generycznych i ich refundację od stycznia 2023 r. koszty leczenia dasatinibem spadły o około 50% (dane za czerwiec 2023 r.), co generuje oszczędności dla płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

- *proponowana zmiana jest zgodna z wytycznymi klinicznymi,*
- *analiza ekonomiczna sugeruje, że proponowana zmiana może przynieść oszczędności w stosunku do sytuacji obecnej.*

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.422.0.15.2023 „Zmiana kategorii dostępności refundacyjnej – przeniesienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną dasatinibum z programów lekowych B.14 i B.65 do katalogu leków refundowanych w chemioterapii”; data ukończenia: 7 września 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 155/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowym
opisie programu lekowego B.81. „Leczenie mielofibrozy pierwotnej
oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej
i nadpłytkowości samoistnej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.81. „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”, za wyjątkiem wprowadzenia do programu produktu Jakavi we wskazaniu: leczenie czerwienicy prawdziwej, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 29/2023 z dnia 20 marca 2023 roku.

Uzasadnienie

Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o wydanie stanowiska dotyczącego wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.81. „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”.

W tym zasadności wprowadzenia przedmiotowych modyfikacji, zmian populacji pacjentów leczonych w projekcie nowej wersji programu lekowego B.81, zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego. Kluczowe zmiany polegają na dodaniu do programu terapii lekiem ruksolitynib w leczeniu chorych na czerwienicę prawdziwą w związku z procedowaniem na końcowym etapie wniosków o objęcie refundacją leku Jakavi w tym wskazaniu.

Zmianie kryteriów włączenia i wyłączenia oraz tytułu programu lekowego w związku z dodaniem nowego wskazania (czerwienica prawdziwa).

Dowody naukowe

Ruksolitynib w leczeniu chorych na czerwienicę prawdziwą był oceniany w Agencji w ramach prac nad Zleceniem MZ dot. AWA Jakavi (Data ukończenia: 9 marca 2023 r.). Rada Przejrzystości w swoim stanowisku uznała za niezasadne objęcie refundacją ruksolitynibu w ocenianym wskazaniu, jako główne

argumenty decyzji podając: niska skuteczność kliniczna leku ruksolitynib w leczeniu pacjentów z PV w porównaniu do obecnie stosowanych terapii oraz brak efektywności kosztowej proponowanego PL. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dot. stosowania ruksolitynibu w powyższym wskazaniu. Pozostałe proponowane zmiany w zapisach programu lekowego są zgodne z wytycznymi towarzystw naukowych, ChPLami oraz opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii. W związku z tym Rada uznaje je za zasadne.

Problem ekonomiczny

Populacja chorych w programie zwiększy się o około 40%, lecz wartość ta jest niepewna.

Łączne obciążenie budżetu płatnika w wyniku wprowadzenia proponowanych zmian będzie skutkować dodatkowymi rocznymi wydatkami w kwocie między 20-22 mln zł. W przypadku pozytywnej decyzji o włączeniu Jakavi do programu w leczeniu czerwienicy prawdziwej kwota ta ulegnie co najmniej podwojeniu.

Główne argumenty decyzji

- Zgodność proponowanych zapisów z wytycznymi towarzystw naukowych, ChPLami oraz opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii.
- Negatywne Stanowisko RP nr 29/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie finansowania ruksolitynibu we wskazaniu: czerwienica prawdziwa.

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.422.0.17.2023 „Zmiany w opisie programu lekowego B.81 dodanie terapii prawdziwej ruksolitynibem, rozszerzenie definicji populacji docelowej”; data ukończenia: 08.09.2023 r.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 99/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumabum) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych
z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN 05909991341435,*
 - *Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze 2 ml, GTIN 05909991490614,*
- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”, w ramach nowej grupy limitowej (1230.0 Dupilumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, co najmniej do poziomu umożliwiającego osiągnięcie efektywności kosztowej.*

Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do programu lekowego:

- *Kryterium „zmniejszenie wpływu chorób współistniejących” jest niejasne. Pacjentów z populacji docelowej charakteryzuje wielochorobowość, dlatego choroby współistniejące powinny zostać sprecyzowane do konkretnych jednostek chorobowych.*
- *Kryterium „redukcja zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe” może być parametrem oceny skuteczności pod warunkiem, że będą monitorowane wyłącznie GKS zlecane w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis) jest chorobą zapalną, którą wraz z takimi schorzeniami jak atopowe zapalenie skóry, astma oraz eozynofilowe zapalenie przełyku, charakteryzuje wspólny patomechanizm – tzw. zapalenie typu 2, z charakterystycznymi cytokinami, tj. interleukinami IL-4, IL-5 i IL-13, jako kluczowymi składowymi stanu zapalnego. Skutkiem tego w praktyce

klinicznej obserwowane jest współwystępowanie tych schorzeń – np. ok. 48–66% dorosłych pacjentów z CRSwNP cierpi również na astmę. Głównymi objawami CRSwNP są: niedrożność nosa, katar, ból/uczucie rozpierania twarzy oraz upośledzenie/utrata węchu.

Dotychczasowe leczenie CRSwNP oparte było przede wszystkim na przewlekłym stosowaniu donosowych glikokortykosteroidów (GKS) oraz krótkich terapii doustnymi GKS w okresach zaostrzeń, a także na leczeniu operacyjnym. Pomimo dostępności coraz bardziej skutecznych i bezpiecznych donosowych GKS oraz stałym doskonaleniu technik operacyjnych, u części chorych nie uzyskuje się zadowalających efektów terapii.

Dupilumab (substancja czynna produktu Dupixent) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, hamującym przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukin 4. i 13. Podawany jest drogą podskórną, najczęściej co 2 tygodnie. Lek Dupixent został zarejestrowany przez EMA dn. 26.09.2017r. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. W opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, populacja pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, mogłaby liczyć od 300 do 2000 osób rocznie.

Produkt Dupixent w aktualnie ocenianym wskazaniu nie był przedmiotem opinii Rady Przejrzystości, natomiast był oceniany w innych wskazaniach i jest obecnie refundowany w programach lekowych: „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy” oraz „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”.

Dowody naukowe

Podstawą klinicznej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii były wyniki badań SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a), w których porównano dupilumab z placebo, jako interwencji dodanych do terapii standardowej (BSC - ang. best supportive care). Były to randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy przeprowadzone u pacjentów z CRSwNP, po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym. W bad. SINUS-24 pacjenci otrzymywali dupilumab w dawce 300mg co 2 tyg., przez 24 tyg. W bad. SINUS-52 wszyscy otrzymywali dupilumab w dawce 300mg przez 24 tyg., a następnie część pacjentów otrzymywała lek nadal co 2 tyg., a część co 4 tyg., aż do 52 tygodnia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w obu badaniach była obustronna ocena polipów nosa (w skali NPS) oraz ocena przekrwienia i niedrożności nosa (w skali NC) po 24 tyg. Dodanie dupilumabu do BSC przyniosło IS korzyści dla pacjentów w porównaniu z placebo + BSC (w zakresie NPS średnia zmiana vs placebo [MD (95%CI)] wyniosła -1,89 (-1,91; -1,87), $p < 0,001$, a w zakresie NC: MD (95% CI)= -0,88 (-0,89; -0,87), $p < 0,001$). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: wynik CT zatok w skali Lund-Mackay, całkowita ocena objawów, wynik w teście identyfikacji zapachów UPSIT, ocena utraty węchu, wynik w skali SNOT-22, odsetek pacjentów wymagających terapii ogólnoustrojowymi GKS lub

operacji chirurgicznej oraz ocena nasilenia astmy u pacjentów ze współistniejącą astmą. W grupie dupilumab + BSC uzyskano IS korzyści w porównaniu z placebo + BSC w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Analiza post-hoc badań SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021) wykazała, że dupilumab był IS lepszy niż placebo we wszystkich ocenianych punktach końcowych, niezależnie od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych i czasu, jaki upłynął od ostatniego z nich. W ocenie bezpieczeństwa terapii nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami dla kluczowych punktów końcowych: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (AEs) związane z leczeniem, jakiegokolwiek ciężkie AEs związane z leczeniem, jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania terapii. W żadnej z grup w ww. badaniach nie wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu.

Wytyczne praktyki klinicznej (PTOChGSz/PTA 2023, EPOS 2020, EUFOREA 2019/2021, EPOS/EUFOREA 2023, ICAR-RS 2021) zalecają rozważenie leczenia biologicznego u chorych z CRSwNP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego oraz odpowiedniej farmakoterapii, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia. Jeśli po 6 miesiącach od zabiegu dojdzie do ponownego wzrostu polipów (przy równoczesnym stosowaniu miejscowych GKS), zaleca się rozpoczęcie leczenia biologicznego. W rekomendacjach podkreślono, że dupilumab jest pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu ciężkiego CRSwNP, które nie było dostatecznie kontrolowane przez ogólnoustrojowe GKS i/lub zabiegi chirurgiczne.

Problem ekonomiczny

Stosowanie dupilumabu + BSC w miejsce BSC jest droższe i lepsze, a wartość ICUR przekracza ustawowy próg użyteczności kosztowej.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Dupixent wynosi [REDACTED]

[REDACTED]. Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Objęcie refundacją produktu Dupixent w ramach wnioskowanego wskazania w nowym programie lekowym, spowoduje istotny wzrost wydatków płatnika publicznego. Szacowanie obciążenia budżetu płatnika publicznego charakteryzuje się niepewnością ze względu na istotną trudność określenia wielkości populacji kwalifikowanej do leczenia, a także prawdopodobną kumulację kosztów w czasie obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2020, G-BA 2020). Wg informacji wnioskodawcy refundację uzyskano w 11 krajach (UK, EU, EFTA).

Główne argumenty decyzji:

- wyniki dostępnych badań potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej,
- brak dostępnego aktywnego komparatora,

- *wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego,*
- *brak efektywności kosztowej.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.29.2023 „Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)«”; data ukończenia: 30.08.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 100/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie oceny leku Rxulti (brekspiprazol)
we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po
nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań
do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 1 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002863,*
- *Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 2 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002870,*
- *Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 3 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002887,*
- *Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 4 mg, 28, tabl., GTIN: 05038256002894,*

we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia RSS do poziomu kosztów leczenia aripiprazolem.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Schizofrenia (ICD:10 – F20) jest zaburzeniem psychicznym zaliczanym do grupy psychoz. Jest schorzeniem przewlekłym, o przebiegu epizodycznym – charakteryzuje się ostrymi zaburzeniami psychotycznymi występującymi okresowo między remisjami (okresami poprawy stanu chorego). Czas trwania poszczególnych epizodów choroby jest różny, związany z doбором odpowiedniej terapii, a także z postawą pacjenta. Rokowanie warunkowane jest wieloma czynnikami, zależnymi od chorego, opieki psychiatrycznej i od otoczenia pacjenta. Dobre rokowanie można rozumieć jako wielowymiarową poprawę, która obejmuje wymiar objawowy (ustąpienie objawów choroby), funkcjonalny (optymalne funkcjonowanie chorego w roli społecznej) oraz subiektywny (dobre

samopoczucie chorego, chęć kontynuowania terapii). Główną przyczyną zaostrzeń choroby jest niesystematyczność w przyjmowaniu leków lub ich całkowite odstawianie. Zupełne wyleczenie (ustąpienie wszystkich objawów) notuje się w 10–35% przypadków schizofrenii. Tak zwane wyleczenie społeczne (powrót do niezależnego życia w społeczeństwie) jest możliwe w 55–80% przypadków. Niestety, ocenia się, że ok. 10–12% osób, u których rozpoznano schizofrenię, nie osiąga żadnej poprawy po zastosowaniu współczesnych form terapii. Na schizofrenię choruje poniżej 1 % społeczeństwa, w Polsce wg danych NFZ jest to 179 tys. osób. Obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii w Polsce są: amisulpryd, aripiprazol, kariprazyna (w leczeniu: dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne), klozapina, lurazydon (w leczeniu: schizofrenii u pacjentów od 13-go roku życia po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji), olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertindol, sulpiryd, zyprazydon.

Dowody naukowe

W badaniu STEP 203 wyniki dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych przedstawiono dla breksipirazolu stosowanego w dawkach: 0,25 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg, a także dla aripipirazolu i placebo. W 6 tygodniowym okresie obserwacji, zarówno dla breksipirazolu stosowanego w dawce 1 mg, 2,5 mg, jak i dla dawki 5 mg, w porównaniu z aripipirazolem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyników w skalach PANSS, CGI-S, PSP i CGI-I względem wartości początkowych, jak również w zakresie odpowiedzi na leczenie.

W leczeniu ostrego epizodu schizofrenii wyniki metaanalizy sieciowej wskazały istotną statystycznie wyższość olanzapiny nad breksipirazolem w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS, objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, a także funkcjonowania społecznego. Rysperydon osiągnął znacząco lepsze wyniki niż breksiprazol w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS oraz objawów pozytywnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między breksipirazolem a lurazydem i kariprazyną w zakresie skuteczności leczenia.

W leczeniu podtrzymującym schizofrenii wyniki metaanalizy sieciowej wskazały wykazały brak istotnych różnic między breksipirazolem a olanzapina, lurazydem, kariprazyna i rysperydonem, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. nawrotów choroby. Natomiast wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść breksipirazolu względem olanzapiny, lurazydu, kariprazyny i rysperydonu w zakresie redukcji średniej punktacji w skali oceny indywidualnej dla badania, a nad lurazydem, kariprazyną i rysperydonem w zakresie oceny funkcjonowania.

W badaniu STEP 203, w 6 tyg. okresie obserwacji, dla żadnej z ocenianych dawek brekspirazolu (tj, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w porównaniu z aripirazolem w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) czy przerwania leczenia z powodu braku skuteczności.

Wyniki metaanalizy sieciowej w leczeniu ostrego epizodu schizofrenii wykazały wyższość terapii brekspirazolem nad:

- olanzapiną w zakresie przyrostu masy ciała, wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i trójglicerydów;
- lurazydem, kariprazyną i ryseprydonem w zakresie częstości występowania akatyzi;
- lurazydem i rysperydonem pod względem zmian w poziomie prolaktyny;
- rysperydonem i olanzapiną w zakresie wydłużenia odcinka QTc.

Natomiast stwierdzono istotne statystycznie różnice na niekorzyść brekspirazolem w porównaniu z olanzapiną i rysperydonem w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny oraz w porównaniu brekspirazol vs kariprazyna w zakresie wzrostu poziomu LDL.

W leczeniu podtrzymującym schizofrenii wyniki metaanalizy sieciowej wykazały brak istotnych różnic między brekspirazolem a olanzapiną, lurazydem, kariprazyną i rysperydonem, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. tolerancji na leczenie (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AE's)).

Wykazano statystycznie istotną wyższość brekspirazolu nad rysperydonem w zakresie zmiany w poziomie prolaktyny.

Natomiast u pacjentów leczonych brekspirazolem istotnie częściej dochodziło do przerwania leczenia z dowolnej przyczyny niż u pacjentów leczonych olanzapiną.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy i analityków Agencji stosowanie brekspirazolu w miejsce aripirazolu, olanzapiny, amisulprydu, klozapiny, kwetiapiny, sertindolu, sulpirydu zyprasydonu oraz rysperydonu jest droższe niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia RSS. Stosowanie brekspirazolu w miejsce kariprazyny oraz lurazydu jest tańsze z uwzględnieniem RSS oraz droższe przy braku uwzględnienia RSS niezależnie od przyjętej perspektywy.

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, będzie związane z dodatkowymi kosztami poniesionymi z perspektywy NFZ.

Główne argumenty decyzji

1. *Dowody naukowe (metaanalizy sieciowe) wskazują, że brekspiprazol nie jest gorszy od refundowanych komparatorów, a prawdopodobnie wykazuje przewagę w niektórych aspektach profilu bezpieczeństwa nad częścią z nich.*
2. *Jedyną RCT przeprowadzono dla porównania arypiprazolu, w którym nie wykazano istotnie statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.*
3. *Koszt stosowania brekspiprazolu jest wyższy od kosztu stosowania zdecydowanej większości komparatorów.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.16.2023. „Wniosek o objęcie refundacją leku Rxulti (brekspiprazol) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji”; data ukończenia: 31 sierpnia 2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 101/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl + walsartan) we wskazaniu:
w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej
niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powł., 24 mg + 26 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991245443,*
- *Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powł., 49 mg + 51 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245467,*
- *Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powł., 97 mg + 103 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245498,*

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego pogłębienia RSS.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Niewydolność serca (HF) jest stanem, w którym dochodzi do zmniejszenia rzutu serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, co powoduje takie objawy jak ograniczenie tolerancji wysiłku, duszność, czy zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Rozpoznanie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF), która występuje u ok. 60% chorych z HF, wymaga stwierdzenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz obniżonej frakcji wyrzutowej (LVEF \leq 40%).

W Polsce, w 2021 roku zapadalność na niewydolność serca wyniosła 125 515 (329,61/100 000), a współczynnik umieralności 332,88/100 000. W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA (ang. New York Heart Association). W ciągu 5 lat umiera ~60% mężczyzn i ~40% kobiet.

Jako komparator dla Entresto (sakubitryl + walsartan - ARNI, antagonist receptoru dla angiotensyny II i inhibitor neprylizyny) w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawca obrał leki z grupy ACEi, co jest uproszczeniem, ponieważ farmakoterapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

(HFrEF) wytyczne towarzystw naukowych zalecają stosowanie beta-adrenolityków, ACEI/ARB/ARNI, MRA oraz inhibitorów SGLT2 (klasa I), także jako leczenie pierwszego rzutu. Wobec tego nie ma dla ARNI technologii porównywalnej lub prostego zastępowania technologii leczniczej.

Dowody naukowe

Nie ma badań oceniających Entresto w sytuacji zaktualizowanych wytycznych towarzystw naukowych, obejmujących leczenie floczynami. Wobec tego w analizie uwzględniono analizy post-hoc z randomizowanych badań oceniających działanie floczyn - DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced obejmujących zastosowanie dapagliflozyny/ empagliflozyny w porównaniu z placebo jako uzupełnienie zalecanej terapii u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF $\leq 40\%$ oraz randomizowane badanie rejestracyjne dla sakubitrylu + walsartanu – PARADIGM-HF (McMurray 2014), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Entresto w porównaniu z enalaprilem u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF $\leq 40\%$. Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF nie wykazały istotnych różnic między ramieniem sakubitrylu/walsartanu + dapagliflozyna + optymalna farmakoterapia a dapagliflozyna + optymalna farmakoterapia w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, natomiast wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie sakubitrylu/walsartanu + empagliflozyna + optymalna farmakoterapia związane jest z istotnie mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 31% w porównaniu do ramienia empagliflozyna + optymalna farmakoterapia (OR=0,69 (95%CI: 0,50; 0,95), $p=0,025$).

Wyniki badania PARADIGM-HF wykazały, że zastosowanie sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z enalaprilem związane jest z istotną redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 20% (HR=0,80 (95%CI: 0,73–0,87), $p<0,001$), oraz ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny o odpowiednio 20% (HR=0,80 (95%CI: 0,71; 0,89), $p<0,001$) i 16% (HR=0,84 (95%CI: 0,76; 0,93) $p<0,001$). Zastosowanie sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z enalaprilem związane było z istotnie mniejszą szansą występowania co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego o 17% (OR=0,83 (95%CI: 0,76; 0,91), $p=0,0000$). Zastosowanie leku związane było z istotnie mniejszą szansą występowania takich zdarzeń jak: niewydolność serca, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek, kaszel, duszność, zapalenie oskrzeli, podwyższone stężenie kreatyniny oraz potasu $>6,0$ mmol/l, a istotnie większą w grupie zdarzeń łagodnych jak: hipotensja, zawroty głowy oraz nadciśnienie.

Problem ekonomiczny

Analizowano lek Entresto dodany do optymalnej farmakoterapii w porównaniu z kontynuacją optymalnej farmakoterapii z ACEi, w dożywotnym (30-letnim) horyzoncie czasowym. Entresto jest [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, dotyczy 3 postaci leku Entresto tj. 24 mg/26 mg, 28 tabl, 49 mg/51 mg, 56 tabl. oraz 97 mg/103 mg, 56 tabl., jako leków dostępnych w aptece na receptę przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30% w ramach nowej grupy limitowej. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie nie uwzględniono wzrostu liczby pacjentów stosujących Entresto, który może wynikać z pozytywnej decyzji refundacyjnej i potencjalnego obniżenia ceny leku dla pacjenta, aktualizacji wytycznych oraz zwiększenia populacji z powodu poszerzenia wskazań.

Główne argumenty decyzji:

- lek ma udowodnioną skuteczność w leczeniu pacjentów z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową,
- lek jest zalecany przez wszystkie światowe towarzystwa kardiologiczne, w większości już od 2016 r. Obecnie wskazanie to jest najsilniejsze (klasa I), a lek jest zalecany jako pierwszorazowy,
- lek nie jest refundowany tylko w 3 krajach Unii Europejskiej,
- finansowanie leku będzie wiązało się ze znacznym wzrostem obciążeń budżetu płatnika publicznego, z niewielkim obniżeniem obciążenia dla pacjenta,

• [REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.13.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Entresto (sakubitryl + walsartan) we wskazaniu: objawowa,

przewlekła niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych pacjentów”; data ukończenia 31 sierpnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland 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. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 102/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie oceny leku VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie,
rozszczepiony wirion, inaktywowana) we wskazaniu: w całym zakresie
zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1, amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, GTIN: 05909991302108, we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%, pod warunkiem obniżenia ceny produktu do ceny technologii obecnie refundowanej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną, wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Jednym z rodzajów jest grypa sezonowa, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej w okresie od października do kwietnia). Grypę sezonową wywołuje najczęściej typ A (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy typu B (linie genetyczne Yamagata i Victoria). Drugim rodzajem grypy jest grypa pandemiczna, która ma miejsce co kilkanaście lub kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii (pandemii) wywoływana przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa typu A. W Polsce w 2022 roku liczba zachorowań na grypę i liczba podejrzeń zachorowania na grypę ogółem wyniosła 4 703 128 (zapadalność 12 433,1 / na 100 tys.), skierowanych do szpitala zostało 20 434 osób (0,43% wszystkich chorujących).

Produkt leczniczy Vaxigrip Tetra to czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV) typu split (z rozszczepionym wironem), wskazana do stosowania. Głównym celem szczepionek na grypę jest ochrona pacjentów z grup wysokiego ryzyka przed powikłaniami grypy i zgonem. (WHO 2022).

Wytyczne polskie (KLRwP 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020), amerykańskie (ACIP 2022/23, AAP 2022/23), kanadyjskie (NACI 2023) oraz australijskie (ATAGI 2023)

zalecają szczepienia na grypę wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, wskazując, że szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypą i jej powikłaniami. Obecnie na terenie Polski dopuszczone do obrotu i refundowane są szczepionki czterowalentne inaktywowane o standardowej dawce (QIV-SD): *Influvac Tetra*, *VaxigripTetra* oraz szczepionka czterowalentna żywa, atenuowana, donosowa (QLAIV) *Fluenz Tetra*. Ponadto dopuszczone do obrotu są nierefundowane w Polsce: *Fluarix Tetra* (QIV-SD), *Efluelda* (QIV-HD) i *Fluad Tetra* (aQIV).

Vaxigrip Tetra jest objęta refundacją we wskazaniach: czynne uodpornienie dorosłych osób powyżej 65 roku życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych oraz kobiet w ciąży, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia i bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.

Wniosek refundacyjny wiąże się zatem z rozszerzeniem refundacji na populację wszystkich osób powyżej 6 miesiąca życia. Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto *Influvac Tetra*.

Agencja oceniała tę szczepionkę w roku 2017, 2020 i 2021 r. Prezes Agencji wydał rekomendację pozytywną w 2017, 2020 (czynne uodpornienie osób do 65. roku życia, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży) i 2021 (we wskazaniu: czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B).

Dowody naukowe

Wyniki badań RCT dotyczące skuteczności klinicznej wskazują na korzyść ze stosowania QIV. Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio produkty *VaxigripTetra* z *Influvac Tetra*.

W badań kliniczno-kontrolnych typu test-negative design dotyczącym efektywności szczepionek w kontekście włoskiej sieci nadzoru nad grypą, podano, że biorąc pod uwagę zbiorczo jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i szpitale w grupie wiekowej 18-64 lat VE względem dowolnego wirusa grypy efektywność dla produktu *Vaxigrip Tetra* była większa niż dla produktu *Fluarix Tetra*. Nie odnotowano wyników istotnych statystycznie odnośnie efektywności analizowanych szczepionek (VE) przeciw grypie (*Vaxigrip Tetra*, *Influvac Tetra*, *Fluarix Tetra*) w żadnym z analizowanych sezonów grypowych w obrębie osób w wieku 18-64 lat dla jakiegokolwiek analizowanego typu wirusa grypy zarówno dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej, jak i szpitali (DRIVE 2018-2019).

Problem ekonomiczny

Proponowany poziom odpłatności leku VaxigripTetra jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami CMA rozszerzenie zakresu refundacji tego preparatu jest droższe z perspektywy NFZ, pacjenta i wspólnej. W scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym założono procentowy wzrost poziomu zaszczepienia w populacji osób w wieku 18-64 lat. Według oszacowań rozszerzenie refundacji ocenianej szczepionki będzie wiązać się ze wzrostem nakładów z perspektywy NFZ.

Główne argumenty decyzji

Szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypką i jej powikłaniami. Wytyczne polskie (KLRwP 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020), amerykańskie (ACIP 2022/23, AAP 2022/23), kanadyjskie (NACI 2023) oraz australijskie (ATAGI 2023) zalecają szczepienia na grypkę wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia. W pozostałych rekomendacjach szczepionki są zalecane w określonych populacjach. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 zaleca szczepienie na grypkę w populacji ogólnej u dzieci od 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku do 5 roku życia) oraz u osób dorosłych powyżej 55 roku życia, a także określonym grupom osób w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi bądź epidemiologicznymi.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.15.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”; data ukończenia: 30 sierpnia 2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 103/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Nilemdo
(bempedoic acid) we wskazaniu: miażdżyca

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Nilemdo (bempedoic acid), tabletki powlekane 180 mg, we wskazaniu: miażdżyca.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg we wskazaniu: miażdżyca.

Produkt leczniczy Nilemdo jest dopuszczony do obrotu na terytorium Polski w ramach rejestracji w procedurze centralnej (EMA), nie jest jednak dostępny w krajowym obrocie. Oceniane wskazanie jest w Europie wskazaniem pozarejestacyjnym dla leku Nilemdo. Zgodnie z ChPL wskazania leku obejmują leczenie dorosłych chorych z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią jako dodatek do leczenia dietetycznego w kombinacji ze statynami lub innymi lekami obniżającymi poziom lipidów, u których nie udało się osiągnąć docelowego poziomu LDL-C lub w mono - lub w politerapii z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie tolerują statyn lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. Zgodnie z informacjami ze strony internetowej producenta, w czerwcu 2023 został zgłoszony wniosek do EMA w sprawie poszerzenia wskazań o redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Lek nie był dotychczas przedmiotem obrad Rady Przejrzystości.

Dowody naukowe

Dowody naukowe oparte są na dwóch najaktualniejszych przeglądach systematycznych z metaanalizą: Burnet 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, porównujący względną skuteczności inklisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetemibu u pacjentów z hipercholesterolemią, w tym chorobą układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy, heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią i/lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, u których stężenie

cholesterolu LDL (LDL-C) nie jest wystarczająco kontrolowane przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn; oraz przegląd Lin 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Dodatkowym źródłem danych są wyniki badania RCT - CLEAR Outcomes (Nissen 2023), w którym oceniano oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kwasu bempediowego w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z chorobą wieńcową lub równoważnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, kwalifikujących się do terapii statynami, lecz albo nie tolerujących statyn, albo nie chcących ich przyjmować.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej Burnet 2022 wykazały, że inklisiran, ewolokumab i alirokumab są skuteczniejsze względem placebo, kwasu bempediowego oraz ezetemibu w zakresie redukcji poziomu cholesterolu LDL. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy Lin 2022 nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania kwas bempediowego z placebo w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego poważne zdarzenia sercowo-naczyniowych (OR 0,84; 95%CI: 0,61; 1,15), zgonów z jakiegokolwiek powodu (OR 2,37; 95%CI: 0,80; 6,99) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 1,66; 95%CI: 0,45; 6,04). Różnice w zakresie częstości występowania zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem były na granicy istotności statystycznej (OR 0,57; 95%CI 0,32; 1,00). Zaobserwowano statystycznie niższe ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej cukrzycy lub pogorszenia się objawów cukrzycy już występującej (OR 0,68; 95%CI 0,49; 0,94), natomiast wyższe ryzyko wystąpienia dny moczanowej (OR 3,29; 95%CI: 1,28; 8,46), zaburzeń mięśniowych (OR 2,60; 95%CI: 1,15 to 5,91) i pogorszenia czynności nerek (OR 4,24; 95%CI: 0,98; 18,39). Wyniki badania CLEAR Outcomes wskazują, że u pacjentów leczonych kwasem bempediowym w porównaniu do grupy placebo odnotowano IS mniejszą liczbę zawału mięśnia sercowego zakończonych lub niezakończonych zgonem oraz rewaskularyzacji wieńcowej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla liczby udarów mózgu, liczby zgonów sercowo-naczyniowych oraz niezależnych od przyczyny. Należy zwrócić uwagę, że w zakresie MACE-4, istotna statystycznie różnica na korzyść kwasu bempediowego w porównaniu z placebo występuje jedynie w przypadku pacjentów objętych pierwotną prewencją (HR=0,68), natomiast w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (prewencja wtórna) nie uzyskano istotności statystycznej (HR=0,91), na co zwraca także uwagę ekspert kliniczny. Zaobserwowana różnica w procentach redukcji poziom cholesterolu LDL w badaniu CLEAR Outcomes wyniosła 20,3 % na korzyść kwasu bempediowego.

W badaniu odnotowano istotnie statystycznie częstsze (2,2-krotnie) występowanie udarów krwotocznych w grupie leczonej kwasem bempediowym

w porównaniu do grupy placebo. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania schematu badania nie różniła się znacząco pomiędzy grupą kwasu bempediowego i grupą placebo. Niemniej wykazano wyższą częstość podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych i zdarzeń nerkowych. Głównym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest brak badań bezpośrednio porównujących kwas bempediowy z wybranymi aktywnymi komparatorami.

Wytyczne kliniczne leczenia hipercholesterolemii i dyslipidemii (PTL 2021, ILEP2023, ESC 2021, ECS/EAS 2019, ACC 2022, AHA 2018, CCS 2021, NICE 2019) wskazują na zasadność stosowanie jako leków pierwszego rzutu statyn (ze wskazaniem na rosuwastatynę lub atorwastatynę) w maksymalnej tolerowanej dawce. W przypadku braku odpowiedniej skuteczności leczenia, rekomenduje się stosowanie ezetimibu i/lub inhibitorów PCS9 (alirokumabu, ewolokumabu). Na dalszych etapach zaleca się rozważenie stosowania inklisiranu. Kwas bempediowy wskazuje się jako opcję terapeutyczną na podobnym etapie jak inklisiran. Wytyczne ESC wskazują jednak, że ostateczna rekomendacja co do miejsca leku w terapii nastąpi dopiero po zweryfikowaniu pełnych wyników badania CLEAR Outcomes.

Rekomendacje refundacyjne są niejednoznaczne. Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (SMC 2021), 1 rekomendację pozytywną warunkową (ZIN 2022) i 1 rekomendację negatywną (NCPE 2021). Dodatkowo na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA oraz niemieckiego instytutu IQWiG odnaleziono dokumenty z 2021 roku, w których wskazano iż nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania kwasu bempediowego i wskazano, że zasadna jest ponowna ocena po opublikowaniu pełnych wyników badań CLEAR Outcome.

Problem ekonomiczny

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ określono iż koszt jednego opakowania leku Nilemdo (28 tabletek) zrefundowanego w procedurze importu docelowego z perspektywy płatnika publicznego wynosi ok. 386,56 zł. Koszt rocznego finansowania leku Nilemdo u jednego pacjenta w ramach procedury importu docelowego to ok. 5 tys. zł. Koszt ten jest wyższy niż szacunkowy koszt rocznej terapii refundowanym lekiem Etibax (ezetymib) oraz niższy niż roczny koszt lekami refundowanymi w ramach programu B.101 (alirokumabem, ewolokumabem czy inklisiranem).

Główne argumenty decyzji

- proponowane wskazanie „miażdżyca” jest nieprecyzyjne i zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie nadaje się do praktycznego zastosowania w opiece zdrowotnej,

- *brak zarejestrowanego wskazania dotyczącego redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego,*
- *brak wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe w prewencji wtórnej,*
- *wątpliwości dotyczące profilu bezpieczeństwa leku,*
- *bardzo trudna do określenia populacja docelowa, co uniemożliwia nawet przybliżone określenie wielkości obciążeń budżetowych.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.12.2023 „Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: miażdżyca”; data ukończenia: 7 września 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 156/2023 z dnia 11 września 2023 roku
o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń
pneumokokowych dla osób dorosłych z województwa
kujawsko- pomorskiego”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt program polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób dorosłych z województwa kujawskopomorskiego”.

Uzasadnienie

Przedmiotowy program odnosi się do dobrze znanego i dobrze opracowanego problemu zdrowotnego, jakim są infekcje pneumokokowe.

Celem głównym programu jest „zmniejszenie ryzyka zachorowania na choroby wywoływane przez Streptococcus pneumoniae (w tym na inwazyjną chorobę pneumokokową) o min. 30% w populacji osób powyżej 65 r.ż., objętych programem, zamieszkałych na terenie województwa kujawsko-pomorskiego poprzez przeprowadzenie skutecznych szczepień przeciwko pneumokokom u osób po 65 r.ż. w roku 2024 (z możliwością kontynuacji w latach następnych)”. W treści projektu wskazano również 4 cele szczegółowe. Cele szczegółowe nr 1, 2 i 3 są możliwe do realizacji w wyniku przeprowadzenia zaplanowanych w ramach programu szczepień ochronnych. W treści projektu wnioskodawca odniósł się także do danych sprzed wprowadzenia PPZ, które to dane umożliwią ocenę stopnia realizacji ww. celów po zakończeniu programu.

Populację docelową programu będą stanowić mieszkańcy województwa kujawsko-pomorskiego powyżej 65 r.ż. W treści projektu podkreślono także, że zakłada się wyższą frekwencję niż w obecnie realizowanym programie, ze względu na zniesienie konieczności potwierdzenia przez beneficjenta występowania u niego astmy lub przewlekłego nieżytu oskrzeli.

Kryteria włączenia do programu będą stanowić: zamieszkiwanie na terenie jednostek samorządu terytorialnego województwa kujawsko-pomorskiego przystępujących w danym roku do programu (partnerów), wiek (powyżej 65 r.ż.), brak wcześniejszego szczepienia przeciwko pneumokokom, brak przeciwwskazań lekarskich do takiego szczepienia oraz wyrażenie pisemnej zgody na udział w programie. Wskazano również, że pacjent zainteresowany szczepieniem zobowiązany będzie do wcześniejszej rejestracji u wybranego dla danej JST

realizatora programu. W treści projektu, wnioskodawca nie przedstawił kryteriów wyłączenia.

W ramach programu planowane jest wykonanie szczepień przeciwko pneumokokom, a także prowadzenie działań informacyjno-edukacyjnych.

W projekcie PPZ odniesiono się do zaplanowanych działań edukacyjnych. Wskazano, że działania te realizowane będą przez województwo kujawsko-pomorskie i partnerów (JST). Działania edukacyjne kierowane będą przede wszystkim do osób w wieku 65+ poprzez przekazanie materiałów informacyjnych do środowiska lekarzy POZ, klubów seniora oraz uniwersytetów trzeciego wieku. Wskazano, że planowane jest również przekazywanie informacji o programie w trakcie spotkań z mieszkańcami przy okazji różnych wydarzeń tj. konferencji, szkoleń, rozstrzygnięcia konkursów, itp. Zaznaczono również, że materiały informacyjne (ulotki i plakaty) zostaną dostosowane do odbiorców. Podkreślono, że materiały te będą zawierały łatwą w odbiorze, czytelną treść wskazującą na korzyści z wykonania szczepienia oraz miejsca, w których oferowane są szczepienia. Wskazano, że w ramach realizacji programu przewidziano zorganizowanie spotkania edukacyjno-informacyjnego dla podmiotów leczniczych realizujących program (możliwe w formie on-line). Zaznaczono, że w spotkaniu wezmą udział lekarze i pielęgniarki zaangażowane w realizację programu. Zakres tematyczny ww. spotkania edukacyjnego został przedstawiony na str. 31-32 projektu programu. Wnioskodawca podkreślił także, że działania edukacyjne będą realizowane m.in. poprzez środki masowego przekazu (tj. prasa, telewizja, radio, Internet) oraz partnerów programu (JST). Wskazano, że na poziomie podmiotów leczniczych prowadzona będzie bezpośrednia i pośrednia edukacja pacjenta. Podkreślono, że „edukacja bezpośrednia będzie realizowana poprzez rozmowę z lekarzem i pielęgniarką. Edukacja pośrednia będzie oparta o ulotki, plakaty i inne zaplanowane do wykorzystania materiały”. Akcja informacyjna będzie prowadzona za pomocą ulotek, plakatów, a także wywiadów i audycji telewizyjnych i radiowych z udziałem przedstawicieli Urzędu Marszałkowskiego Województwa Kujawsko-Pomorskiego, Partnerów oraz realizatorów programu. Udział w promocji programu zadeklarują również Partnerzy programu (JST). Ich zadaniem będzie informowanie o programie lokalną prasę, telewizję, radio, parafie, kluby seniora, organizacje skupiające seniorów itp. Dodatkowo informacje o programie szczepień zostaną zawarte na stronach internetowych Urzędu Marszałkowskiego Województwa Kujawsko-Pomorskiego oraz stronach internetowych Partnerów programu (JST), a także poprzez odnośniki, na stronach podmiotów realizujących program.

W projekcie wskazano, że realizator PPZ wybrany zostanie w drodze konkursu ofert, co jest zgodne z zapisami ustawowymi.

Ocena zgłaszalności do programu będzie na bieżąco monitorowana przez koordynatora programu. Zaznaczono, że wszystkich realizatorów obowiązywać

będzie miesięczna sprawozdawczość. Koordynator programu będzie z kolei zobowiązany do comiesięcznego przekazywania raportów z monitorowania do Urzędu Marszałkowskiego Województwa Kujawsko-Pomorskiego w Toruniu. Koszt całkowity został oszacowany w roku 2024 na kwotę 939 500 zł. Program ma zostać sfinansowany z środków pochodzących z budżetu Samorządu Województwa Kujawsko-Pomorskiego oraz budżetów jednostek samorządów terytorialnych biorących udział w programie w danym roku (partnerzy programu) zgodnie z porozumieniami zawartymi z partnerami programu oraz umowami zawartymi z placówkami wybranymi do realizacji Programu.

Uwagi Rady

- 1. W związku z finansowaniem szczepionki przeciwko pneumokokom w ramach programu 65+ jej finansowanie w ramach proponowanego programu nie znajduje uzasadnienia. Konieczna jest odpowiednia przebudowa programu uwzględniająca wprowadzone zmiany.*
- 2. W przedstawionym budżecie istnieje nieścisłość: w treści projektu wnioskodawca wskazuje na dwie kwoty realizacji programu: na str. 39 projektu programu podkreślono, że „wysokość środków finansowych przeznaczonych na realizację programu w roku 2024 wynosi 498 000 zł”, natomiast na str. 40 projektu wnioskodawca podkreśla, że „koszt realizacji programu w roku 2024 (i kolejnych latach) to 939 500 zł”.*
- 3. Cel główny jest możliwy do realizacji za pomocą zaplanowanych w programie szczepień ochronnych, nie zawiera jednak uzasadnienia do podanej wartości docelowej.*
- 4. W treści projektu, wnioskodawca nie przedstawił kryteriów wyłączenia oraz wzoru ankiety satysfakcji.*

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 OT.431.50.2023 „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób dorosłych z województwa kujawskopomorskiego” data ukończenia: sierpień 2023 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Szczepienia przeciwko pneumokokom wśród osób dorosłych – wspólne podstawy oceny” z marca 2023 r.