



BP.401.25.2024.PP

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 30/2024
w dniu 15 lipca 2024 roku**

Maciej Karaszewski otworzył posiedzenie o godzinie 10:04.

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

1. Artur Bachta
2. Roman Junik
3. Maciej Karaszewski
4. Elżbieta Lanc
5. Marcin Lipowski
6. Tomasz Młynarski
7. Tomasz Pasierski
8. Zbigniew Siudak
9. Anna Socha-Banasiak
10. Małgorzata Sznitowska

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji technologii Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” (terapia skojarzona).
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji technologii Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” (terapia skojarzona).
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji technologii Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią a niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji technologii Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie importu docelowego Agamree (vamorolonum) dla populacji pacjentów pediatrycznych we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie importu docelowego Agamree (vamorolonum) dla populacji pacjentów pediatrycznych we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera.

8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program badań przesiewowych słuchu dla uczniów klas I szkół podstawowych zlokalizowanych na terenie miasta Będzina na lata 2025-2027”.
9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program profilaktyki cukrzycy typu 2 dla mieszkańców Powiatu Pajęczańskiego w wieku 45-64 lat na lata 2024- 2027”.
10. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji refundacji we wskazaniach pozarejestacyjnych dla substancji czynnej filgrastym we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia wrodzona - w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta - w przypadkach innych niż określone w ChPL.
11. Zakończenie posiedzenia.

Ad.1 Marcin Lipowski zgłosił powiązanie branżowe w punkcie piątym. Tomasz Pasierski zgłosił powiązanie branżowe w punkcie drugim, trzecim oraz piątym. Wobec tych informacji ich głosy będą liczone jako „wstrzymujące”. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów. Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła porządek obrad.

Ad.2 Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dot. leku Cabometyx (cabozantinibum) oraz Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”.

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Zbigniew Siudak, Małgorzata Sznitowska, Maciej Karaszewski.

Rada wysłuchała stanowisk ekspertów i przedstawicieli pacjentów.

Projekt stanowiska Rady dla leku Cabometyx przedstawił Zbigniew Siudak.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Maciej Karaszewski, Zbigniew Siudak, Małgorzata Sznitowska, Artur Bachta.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za” oraz 1 głos „wstrzymujący” z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad.3 Zbigniew Siudak przedstawił projekt stanowiska w sprawie technologii medycznej Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” (terapia skojarzona).

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za” i 1 głos „wstrzymujący” z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad.4 Analityk Agencji omówił raport w sprawie leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią a niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów.

W dyskusji udział wzięli: Tomasz Pasierski, Małgorzata Sznitowska.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Socha-Banasiak.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Maciej Karaszewski, Tomasz Pasierski, Anna Socha-Banasiak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad.5 Analityk Agencji omówił raport w sprawie leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów i eksperta.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Artur Bachta.

W tym miejscu Zbigniew Siudak opuścił posiedzenie.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 głosów „za” i 2 głosy „wstrzymujące” z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad.6 Analityk Agencji omówił raport w sprawie importu docelowego Agamree (vamorolonom) dla populacji pacjentów pediatrycznych we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a.

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Marcin Lipowski, Małgorzata Sznitowska, Tomasz Pasierski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Roman Junik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad.7 Analityk Agencji omówił raport w sprawie importu docelowego Agamree (vamorolonom) dla populacji pacjentów pediatrycznych we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Roman Junik.

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

Ad.8 Analityk Agencji streścił raport o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program badań przesiewowych słuchu dla uczniów klas I szkół podstawowych zlokalizowanych na terenie miasta Będzina na lata 2025-2027”.

W tym miejscu Zbigniew Siudak ponownie dołączył do posiedzenia.

Projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad.9 Analityk Agencji streścił raport o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program profilaktyki cukrzycy typu 2 dla mieszkańców Powiatu Pajęczańskiego w wieku 45-64 lat na lata 2024- 2027”.

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Małgorzata Sznitowska, Zbigniew Siudak, Roman Junik, Maciej Karaszewski, Anna Socha-Banasiak.

Projekt opinii Rady przedstawił Marcin Lipowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad.10 Małgorzata Sznitowska przedstawiła projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną czynnej filgrastym we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia wrodzona - w przypadkach innych niż określone w ChPL; neutropenia nabyta - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

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

Ad.11 Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 15:10.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 66/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu
lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”
w skojarzeniu z niwolumabem

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Cabometyx (cabozantinibum), tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003947,
- Cabometyx (cabozantinibum), tabl. powl., 40 mg, 30 tabl., GTIN: 03582186003954,

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” w skojarzeniu z niwolumabem, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że koszt terapii skojarzonej nie powinien przewyższać kosztu terapii kabozantynibem.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się

do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Terapia kabozatynibem w skojarzeniu niwolumabem nie była dotychczas przedmiotem oceny w Agencji w ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref. Niemniej jednak, lek kabozatynib w monoterapii w ramach leczenia raka nerki oceniany był w następujących wskazaniach:

- w 2021 roku w ramach III linii terapii, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii (nr BIP 299/2020), (pozytywna rekomendacja Rady dla: III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii)
- w 2019 roku w ramach I linii leczenia u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do immunoterapii (nr BIP 172/2019),
- w 2017 roku w II linii leczenia (nr BIP 51/2017).

Ponadto monoterapia karbozatynibem w leczeniu raka nerki oceniana była również w ramach RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.).

- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia,
- zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9),
- rak nerki (ICD-10: C64) III linia leczenia (20 mg, 40 mg, 60 mg),
- rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia.

Warto zauważyć, iż obecnie kabozatynib (Cabometyx) jest refundowany w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki”:

- I linia leczenia — pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC;
- II linia leczenia — udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów kontrolnych układu

immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;

- *III linia leczenia — udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym w 1. linii leczenia (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin) oraz niwolumabem w 2. linii leczenia oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;*

Natomiast lek niwolumab w monoterapii w ramach leczenia raka nerki oceniany był w następujących wskazaniach:

- *w 2022 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia (nr BIP 178/2021); (decyzja pozytywna Rady dla: w zakresie III linii leczenia)*
- *w 2019 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie I linii leczenia (nr BIP 216/2019);*
- *w 2016 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)” w zakresie II linii leczenia (nr BIP 186/2016);*

Ponadto terapia niwolumabem w leczeniu raka nerki oceniana była również w ramach RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.):

- *rak brodawkowaty nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia (nr BIP: 293/2020);*
- *zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące (nr BIP 288/2020);*
- *nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) – II linia leczenia (nr BIP: 283/2020);*
- *rak nerki (ICD10: C64) w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia (nr BIP 221/2020);*
- *zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem (nr BIP 188/2020);*
- *sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) (nr BIP: 87/2020);*

- rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (nr BIP 251/2019);
- rak jasnokomórkowy nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) (nr BIP 142/2019);
- rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia (nr BIP 135/2019);

Warto zauważyć, iż niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ) we wnioskowanym wskazaniu w programach lekowych raka nerki (program lekowy B.10):

- w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną w stadium zaawansowanym po uprzednim usunięciu guza pierwotnego lub odstąpieniu od nefrektomii potwierdzonym na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego, bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki (tj. 1. linia leczenia);
- w monoterapii u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 2. linia leczenia);
- w monoterapii po udokumentowanym niepowodzeniu dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 3. linia leczenia).

Dowody naukowe

Informacje zawarte w uwzględnionych wytycznych organizacji onkologicznych i urologicznych ogólnoeuropejskich oraz amerykańskich lek niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest rekomendowaną opcją terapeutyczną I linii leczenia raka nerkowokomórkowego.

W polskich wytycznych PTOK z 2022 roku zarówno w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim, jak i tych o rokowaniu niekorzystnym lek kabozantynib, zarówno w skojarzeniu z lekiem niwolumab, jak i w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną, a zalecenie dotyczące terapii skojarzonej, stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku cechuje poziom i jakość rekomendacji IA, co oznacza, że dowody pochodzą z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z

metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, a wskazania są jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.

Wytyczne europejskie ESMO z 2021 roku, EAU z 2023 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC z 2021 roku zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu ryzyka. Poziom rekomendacji określono jako IA i IB odpowiednio w przypadku wytycznych ESMO i EAU, przy czym kategoria B oznacza silne pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.

W ramach analizy skuteczności KABO + NIWO wnioskodawca przedstawił wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami z wykorzystaniem porównania pośredniego oraz porównania bezpośredniego w 3 subpopulacjach:

- *pacjentów pośredniego ryzyka:*
 - *porównanie bezpośrednie KABO + NIWO vs SUN (badanie CheckMate 9ER)*
 - *porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz COMPARZ)*
- *pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka:*
 - *porównanie pośrednie KABO + NIWO vs NIWO + IPI (badania CheckMate 9ER oraz CheckMate 214)*
 - *porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz CABOSUN)*
- *pacjentów niekorzystnego ryzyka:*
 - *porównanie pośrednie odwrócone KABO + NIWO vs TEM (badania CheckMate 9ER, TemPa oraz dane z badania COMPARZ w celu wykonania porównania pośredniego odwróconego)*

Uwzględnione punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie.

KABO +NIWO vs SUN

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z terapią SUN w przeżyciu wolnym od progresji choroby.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie KABO + NIWO w porównaniu do grupy SUN.

KABO + NIWO vs PAZ

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z PAZ w ramach PFS.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowane w badaniu COMPARZ dotyczyły populacji całkowitej (wszystkie subpopulacje) w związku z tym odstąpiono od porównania tego punktu końcowego.

KABO + NIWO vs NIWO + IPI

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących IPI.

W grupie KABO + NIWO odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy leczonej NIWO + IPI.

W porównaniu KABO + NIW vs NIW + IPI w tamach odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla OR.

KABO + NIWO vs KABO

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących KABO.

Odsetek pacjentów uzyskujących stabilizację choroby był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów stosujących monoterapię KABO.

KABO + NIWO vs TEM

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z TEM w ramach PFS. Dane wykorzystane do uzyskania wyników otrzymano poprzez wykonanie porównania pośredniego odwróconego z wykorzystaniem danych z badania COMPARZ, w związku z tym dane w tym porównaniu odnoszą się do wszystkich grup ryzyka.

Odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących KABO + NIWO w porównaniu do grupy leczonej TEM.

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach wyszukiwania Wnioskodawca odnalazł publikację Geynisman 2022 w której oceniano trendy czasowe w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Raportowane w publikacji dane zostały opracowane na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania CheckMate 9ER. Wnioski z odnalezionej publikacji wskazują, że terapia lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do terapii lekiem sunitynib.

Ponadto Wnioskodawca przedstawił dane dla leków Cabometyx i Opdivo pochodzące z europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz z międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre).

Ponadto Wnioskodawca zidentyfikował badanie efektywności praktycznej Hisler 2023 (w formie abstraktu konferencyjnego) w którym raportowano zdarzenia niepożądane oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród zakwalifikowanych 67 pacjentów. W badaniu wykazano, że kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem jest bezpieczny w stosowaniu w pierwszej linii leczenia w zaawansowanym lub przerzutowym raku nerkowokomórkowym. Pomimo braku w zgłaszaniu nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, często stosowano zmniejszoną dawkę. Głównym ograniczeniem badania był retrospektywny charakter i krótki czas obserwacji.

Dane te nie stanowią dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa poza informacjami zawartymi w ramach ChPL Cabometyx.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Terapia nie jest efektywna kosztowo.

Wydatki płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją wzrosną o kilkadziesiąt milionów zł rocznie.

Główne argumenty decyzji

1. Aktualne zalecenia polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.
2. Wyniki badań klinicznych i metaanaliz.
3. Opinie ekspertów.
4. Refundacja terapii w wielu krajach EU.

Uwaga Rady

Rada Przejrzystości jednocześnie zwraca uwagę, że proponowane połączenie obu leków nie jest jedynym zalecanym przez wytyczne i jest ono równoważne w kontekście klinicznym z kilkoma innymi możliwościami omawianymi np. w

wytucznych ESMO 2024. Aktualnie brak bezpośrednich porównań leczenia kabozantynibem i niwolumabem vs kabozantynibem w monoterapii, a w wynikach analiz pośrednich zarówno dla punktu końcowego PFS (progression free survival) jak i OS (overall survival) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu CheckMate 9ER wykazano tylko istotną różnicę dla PFS w porównaniu z sunitynibem.

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 2024 r., poz. 930 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.22.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)«” w skojarzeniu z niwolumabem; data ukończenia: 04.07.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów i ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 67/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu
lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”
w skojarzeniu z kabozantynibem

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518,*
- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501;*

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” w skojarzeniu z kabozantynibem, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że koszt terapii skojarzonej nie powinien przewyższać kosztu terapii kabozantynibem.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach

prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Terapia kabozatynibem w skojarzeniu niwolumabem nie była dotychczas przedmiotem oceny w Agencji w ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref. Niemniej jednak, lek kabozatynib w monoterapii w ramach leczenia raka nerki oceniany był w następujących wskazaniach:

- w 2021 roku w ramach III linii terapii, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłotka naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii (nr BIP 299/2020), (pozytywna rekomendacja Rady dla: III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłotka naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii)
- w 2019 roku w ramach I linii leczenia u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do immunoterapii (nr BIP 172/2019),
- w 2017 roku w II linii leczenia (nr BIP 51/2017).

Ponadto monoterapia karbozatynibem w leczeniu raka nerki oceniana była również w ramach RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.):

- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia,
- zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9),
- rak nerki (ICD-10: C64) III linia leczenia (20 mg, 40 mg, 60 mg),
- rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia.

Warto zauważyć, iż obecnie kabozatynib (Cabometyx) jest refundowany w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki”:

- I linia leczenia — pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC;
- II linia leczenia — udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4)

stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;

- III linia leczenia — udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym w 1. linii leczenia (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin) oraz niwolumabem w 2. linii leczenia oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem.

Natomiast lek niwolumab w monoterapii w ramach leczenia raka nerki oceniany był w następujących wskazaniach:

- w 2022 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia (nr BIP 178/2021); (decyzja pozytywna Rady dla: w zakresie III linii leczenia);
- w 2019 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie I linii leczenia (nr BIP 216/2019);
- w 2016 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)” w zakresie II linii leczenia (nr BIP 186/2016).

Ponadto terapia niwolumabem w leczeniu raka nerki oceniana była również w ramach RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.):

- rak brodawkowaty nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia (nr BIP: 293/2020);
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące (nr BIP 288/2020);
- nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) – II linia leczenia (nr BIP: 283/2020);
- rak nerki (ICD10: C64) w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia (nr BIP 221/2020);
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem (nr BIP 188/2020);
- sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) (nr BIP: 87/2020);
- rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (nr BIP 251/2019);

- rak jasnokomórkowy nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) (nr BIP 142/2019);
- rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia (nr BIP 135/2019).

Warto zauważyć, iż niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ) we wnioskowanym wskazaniu w programach lekowych raka nerki (program lekowy B.10):

- w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną w stadium zaawansowanym po uprzednim usunięciu guza pierwotnego lub odstąpieniu od nefrektomii potwierdzonym na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego, bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki (tj. 1. linia leczenia);
- w monoterapii u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 2. linia leczenia);
- w monoterapii po udokumentowanym niepowodzeniu dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 3. linia leczenia).

Dowody naukowe

Informacje zawarte w uwzględnionych wytycznych organizacji onkologicznych i urologicznych ogólnoeuropejskich oraz amerykańskich lek niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest rekomendowaną opcją terapeutyczną I linii leczenia raka nerkowokomórkowego.

W polskich wytycznych PTOK z 2022 roku zarówno w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim, jak i tych o rokowaniu niekorzystnym lek kabozantynib, zarówno w skojarzeniu z lekiem niwolumab, jak i w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną, a zalecenie dotyczące terapii skojarzonej, stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku cechuje poziom i jakość rekomendacji IA, co oznacza, że dowody pochodzą z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, a wskazania są jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.

Wytyczne europejskie ESMO z 2021 roku, EAU z 2023 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC z 2021 roku zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu

ryzyka. Poziom rekomendacji określono jako IA i IB odpowiednio w przypadku wytycznych ESMO i EAU, przy czym kategoria B oznacza silne pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.

W ramach analizy skuteczności KABO + NIWO wnioskodawca przedstawił wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami z wykorzystaniem porównania pośredniego oraz porównania bezpośredniego w 3 subpopulacjach:

- pacjentów pośredniego ryzyka:
 - porównanie bezpośrednie KABO + NIWO vs SUN (badanie CheckMate 9ER)
 - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz COMPARZ)
- pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka:
 - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs NIWO + IPI (badania CheckMate 9ER oraz CheckMate 214)
 - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz CABOSUN)
- pacjentów niekorzystnego ryzyka:
 - porównanie pośrednie odwrócone KABO + NIWO vs TEM (badania CheckMate 9ER, TemPa oraz dane z badania COMPARZ w celu wykonania porównania pośredniego odwróconego)

Uwzględnione punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie.

KABO +NIWO vs SUN

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z terapią SUN w przeżyciu wolnym od progresji choroby.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie KABO + NIWO w porównaniu do grupy SUN.

KABO +NIWO vs PAZ

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z PAZ w ramach PFS.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowane w badaniu COMPARZ dotyczyły populacji całkowitej (wszystkie subpopulacje) w związku z tym odstąpiono od porównania tego punktu końcowego.

KABO + NIWO vs NIWO + IPI

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących IPI.

W grupie KABO + NIWO odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy leczonej NIWO + IPI.

W porównaniu KABO + NIW vs NIW + IPI w tamach odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla OR.

KABO + NIWO vs KABO

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących KABO.

Odsetek pacjentów uzyskujących stabilizację choroby był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów stosujących monoterapię KABO.

KABO + NIWO vs TEM

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z TEM w ramach PFS. Dane wykorzystane do uzyskania wyników otrzymano poprzez wykonanie porównania pośredniego odwróconego z wykorzystaniem danych z badania COMPARZ, w związku z tym dane w tym porównaniu odnoszą się do wszystkich grup ryzyka.

Odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących KABO + NIWO w porównaniu do grupy leczonej TEM.

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach wyszukiwania Wnioskodawca odnalazł publikację Geynisman 2022 w której oceniano trendy czasowe w częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Raportowane w publikacji dane zostały opracowane na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania CheckMate 9ER.

Wnioski z odnalezionej publikacji wskazują, że terapia lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do terapii lekiem sunitynib.

Ponadto Wnioskodawca przedstawił dane dla leków Cabometyx i Opdivo pochodzące z europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz z międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre).

Ponadto Wnioskodawca zidentyfikował badanie efektywności praktycznej Hisler 2023 (w formie abstraktu konferencyjnego) w którym raportowano zdarzenia niepożądane oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród zakwalifikowanych 67 pacjentów. W badaniu wykazano, że kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem jest bezpieczny w stosowaniu w pierwszej linii leczenia w zaawansowanym lub przerzutowym raku nerkowokomórkowym. Pomimo braku w zgłaszaniu nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, często stosowano zmniejszoną dawkę. Głównym ograniczeniem badania był retrospektywny charakter i krótki czas obserwacji.

Dane te nie stanowią dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa poza informacjami zawartymi w ramach ChPL Cabometyx.

Problem ekonomiczny

Uwzględniając wynik oszacowań przedstawiony w analizach wnioskodawcy dla produktu Cabometyx, zawierający konserwatywne porównanie ze wszystkimi komparatorami w populacji z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Terapia nie jest efektywna kosztowo. Wydatki płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją wzrosną o kilkadziesiąt milionów zł rocznie.

Główne argumenty decyzji

1. Aktualne zalecenia polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.
2. Wyniki badań klinicznych i metaanaliz.
3. Opinie ekspertów.
4. Refundacja terapii w wielu krajach EU.

Uwaga Rady:

Rada Przejrzystości jednocześnie zwraca uwagę, że proponowane połączenie obu leków nie jest jedynym zalecanym przez wytyczne i jest ono równoważne w kontekście klinicznym z kilkoma innymi możliwościami omawianymi np. w wytycznych ESMO 2024. Aktualnie brak bezpośrednich porównań leczenia kabozantynibem i niwolumabem vs kabozantynibem w monoterapii, a w wynikach analiz pośrednich zarówno dla punktu końcowego PFS (progression

free survival) jak i OS (overall survival) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu CheckMate 9ER wykazano tylko istotną różnicę dla PFS w porównaniu z sunitynibem.

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 2024 r., poz. 930 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.23.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)« w skojarzeniu z kabozantynibem; data ukończenia: 04.07.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów i ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 68/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
w sprawie oceny leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu
lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią
A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości rekomenduje zastosowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka typu CAP lub obniżenia kosztów terapii emicizumabem do poziomu kosztów terapii profilaktycznej czynnikiem VIII.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

1. *w ramach wystąpienia udokumentowanych krwawień warto rozważyć sprecyzowanie zapisów i jednoznacznie wskazać, iż punkt a i b muszą być spełnione łącznie (obecny zapis może sugerować, iż do programu mogą być włączani pacjenci, u których wystąpiło co najmniej sześć krwawień rocznie, bez odniesienia się do podpunktów wskazanych w punkcie b);*
2. *zapisy programu nie definiują braku skuteczności leczenia emicizumabem (liczby i rodzaju krwawień);*
3. *należy wskazać, iż zgodnie z ChPL Hemlibra wyniki poniższych badań krzepnięcia podlegają wpływowi emicizumabu:*
 - *oznaczenie miana inhibitora czynnika krzepnięcia VIII;*

- oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);
4. *monitorowanie leczenia: potrzeba rejestracji krwawień przebijających, stosowanego koncentratu cz. VIII; możliwość rzadszego wykonywania badań obrazowych; brak potrzeby oznaczenia glukozy, lipidogramu, miary inhibitora, jeżeli test korekcji jest prawidłowy; brak potrzeby wykonywania badań w kierunku obecności HBV, HCV.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka. Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, wylewom krwi zagrażającym życiu, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych.

Problem decyzyjny dotyczy zastosowania i refundacji produktu Hemlibra w ramach programu lekowego w zapobieganiu krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem.

Proponowane kryteria włączenia do programu lekowego są próbą wyodrębnienia populacji pacjentów dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem, którzy nie są leczeni optymalnie profilaktyką czynnika FVIII, lub u których takie leczenie jest utrudnione oraz leczenie te cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby). Produkt leczniczy Hemlibra był przedmiotem oceny AOTMiT m.in. w przedmiotowym wskazaniu w 2023 roku w ramach zlecenia MZ dot. oceny zasadności włączenia produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) do modułu programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028” we wskazaniu: w profilaktyce krwawień u chorych na ciężką hemofilię A bez inhibitorów czynnika VIII. Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała wniosek, opinia Prezesa Agencji była negatywna (ewentualnie refundacja leku po uwzględnieniu warunków programu lekowego).

Dowody naukowe

Oceniana technologia medyczna (emicizumab) wymieniana jest w wytycznych klinicznych: MASAC 2022, MASAC 2024, WFH 2020 oraz BSH 2020. Analiza kliniczna wskazuje na skuteczność leku Hemlibra (badanie HAVEN III). Profilaktyka produktem leczniczym Hemlibra spowodowała statystycznie i klinicznie istotną redukcję częstości krwawień w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami czynnika VIII. Wyniki badań obserwacyjnych Escobar 2023, Escobar 2023a nie są w pełni zbieżne z wynikami z badania HAVEN 3.

W obu badaniach obserwacyjnych nie odnotowano wyższości EMI nad FVIII w odniesieniu do redukcji wskaźnika ABR, co wykazano w głównym badaniu HAVEN 3. Nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości emicizumabu nad inną technologią medyczną.

Biorąc pod uwagę charakterystykę produktu leczniczego Hemlibra oraz populacji docelowej, warto wskazać za ankietowanymi ekspertami klinicznymi, że leczenie emicizumabem cechuje w porównaniu do profilaktyki czynnikiem VIII: inna droga podania leku (podanie podskórne vs podanie dożylnie); schemat dawkowania o niższej częstotliwości podań oraz iż, zgodnie z wytycznymi klinicznymi jest to jedyna opcja terapeutyczna możliwa do stosowania u pacjentów z ciężką hemofilia A bez inhibitora, u których optymalna terapia czynnikami VIII nie skutkuje kontrolą choroby.

Problem ekonomiczny

Biorąc pod uwagę przedłożoną analizę ekonomiczną przeprowadzoną za pomocą CCA (uzasadnioną brakiem wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem), nie można na podstawie jej wyników wykonać kalkulacji ceny zbytu leku.

Odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną francuską HAS z 2019 r. (korzyści ze stosowania produktu leczniczego Hemlibra są znaczące we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi). Niemiecki IQWiG wskazał w 2019 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w rutynowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A bez inhibitorów czynnika VIII, ostatecznie we wrześniu 2019 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania emicizumabu w powyższym wskazaniu. Odnaleziono również dwie pozytywne warunkowo rekomendacje CADTH 2020 oraz ZIN 2020, w których zaleca się, aby koszty leczenia emicizumabem nie przekraczały kosztów leczenia profilaktycznego czynnikiem VIII.

Główne argumenty decyzji

- korzystne wyniki badań klinicznych;
- pozytywna opinia ekspertów klinicznych;
- zalecenia stosowania leku w omawianym wskazaniu w rekomendacjach klinicznych;
- brak alternatywy leczenia chorych, u których leczenie cz. VIII jest utrudnione oraz leczenie te cechuje duża liczba krwawień (duże nasilenie choroby).

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 2024 r., poz. 930 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.27.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Hemlibra (emicizumab) w ramach programu lekowego »Zapobieganie krwawieniom u dorosłych z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem (ICD-10: D66)«”; data ukończenia: 4 lipca 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 69/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
(ICD-10: C61)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:

- *obniżenie ceny do poziomu pozwalającego osiągnąć zadawalający współczynnik efektywności kosztów.*

Rada uważa, że w programie lekowym populacja pacjentów objętych leczeniem powinna być ograniczona do osób z mutacją BRCA.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach istniejącego programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania o dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Olaparyb byłby stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.

Dowody naukowe

Dostępne jest jedno opublikowane badanie III fazy, oraz porównania pośrednie nieopublikowane. Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, jakkolwiek zwiększa istotnie PFS, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku jak również w czasie finalnej analizy danych w październiku 2022 roku. Dodatkowo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie większości wskaźników dotyczących bólu i jakości życia. Największe korzyści obserwowano u pacjentów z BRCAm (około 11% wszystkich pacjentów). Wyniki dla punktu końcowego rPFS wyniosły:

- dla BRCAm HR=0,23 (95% CI: 0,12; 0,43) vs
- dla nie-BRCAm HR=0,79 (95% CI: 0,61; 0,94) vs
- dla populacji ogólnej HR=0,66 (95% CI: 0,54; 0,81).

Różnice w HR były szczególnie zauważalne w punkcie końcowym OS:

- dla BRCAm HR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,56) vs
- dla nie-BRCAm HR=0,91 (95% CI: 0,73; 1,13) vs
- dla populacji ogólnej HR=0,81 (95% CI: 0,67; 1,00).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023), 3 rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2024, NICE 2024, SMC 2024) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2023). Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2024 r., w której wskazano na znaczną dodatkową korzyść schematu OLA + ABl + P względem komparatorów w populacji dorosłych pacjentów z mCRPC z mutacją BRCA, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie i którzy nie byli wcześniej leczeni. Dodatkowa korzyść nie została natomiast udowodniona u dorosłych pacjentów bez mutacji BRCA oraz pacjentów uprzednio leczonych na mCRPC. Należy zaznaczyć, że rekomendacje PBAC oraz CADTH odnoszą się do wskazania węższego niż oceniane tj. pacjentów z mCRPC z wariantami patogennymi BRCA.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, terapia jest nieefektywna kosztowo. Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza spowoduje wzrost wydatków o kilkadziesiąt milionów rocznie.

Główne argumenty decyzji

- *dostępne dowody naukowe wskazują na istotnie kliniczny wpływ u pacjentów z mutacją BRCA,*
- *terapia nie jest efektywna kosztowo.*

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 2024 r., poz. 930 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.26.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)«”; data ukończenia: 5 lipca 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 70/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Agamree
(vamorolonum) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a -
leczenie pacjentów pediatrycznych

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Agamree (vamorolonum), zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocena zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Agamree (vamorolonum), zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD), populacja pediatryczna.

Dowody naukowe

DMD dotyczy przeważnie chłopców, częstość 1/3 500 – 6 000 urodzeń, około 10 r.ż. chorzy tracą możliwość samodzielnego poruszania się, zgon następuje w okresie dojrzewania lub wczesnej dorosłości.

Wamorolon nie był przedtem przedmiotem oceny Agencji, ocena ta obecnie ma miejsce dla technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), jej zakończenie planowane jest na koniec marca 2025 r.

Złoty standard farmakoterapii DMD stanowią glikokortykosterydy (GKS) zmniejszające stan zapalny, ale dokładny mechanizm działania nie jest znany. Wamorolon jest zmodyfikowanym GKS.

Publikacje (4): Hoffman 2019, Mah 2022, Guglieri 2022 i Dang 2024 oceniały różne parametry motoryczne przy czym istotność kliniczną wamorolonu vs. placebo/brak leczenia można rozważyć (na podstawie odnalezionych badań walidacyjnych) jedynie dla wartości 6MWT i North Star Ambulatory Assessment (NSAA).

Wykazano również istotną statystycznie przewagę wamorolonu nad prednizonem/prednizolonem w zakresie zmniejszenia zahamowania wzrostu u pacjentów z DMD.

Wytyczne kliniczne (PTChNM 2009, AAN 2022, BTS 2023, WPK-PZ 2024 nie odniosły się do stosowania wamorolonu w leczeniu DMD.

Refundacja w Wielkiej Brytanii – rekomendacja negatywna, Francja (HAS) – pozytywna, ale z 70% odpłatnością dla pacjenta.

Pacjenci z DMD spowodowaną mutacją nonsensowną mogą być w Polsce leczeni atalurenem w ramach programu lekowego B.130.

Problem ekonomiczny

Wielkość leczonej populacji – min. 340 chorych, najbardziej prawdopodobnie 625, maksymalnie 3425 osób.

Szacunkowa cena brutto produktu Agamree, zawiesina doustna 40 mg/ml, opakowanie 100 ml, wynosi 8 083,15 euro, tj. 35 000 zł.

Roczne koszty dla płatnika publicznego wyniosłyby 300 mln zł w wariancie minimalnym, 500 mln zł w wariancie najbardziej prawdopodobnym i 2 600 mln w wariancie maksymalnym.

Główne argumenty decyzji

- Wamorolon we wskazaniu DMD jest obecnie w trakcie oceny Agencji dla technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności - publikacja planowana jest na marzec 2025 r.
- Wamorolon jest zmodyfikowanym kortykosteroidem, ale złoty standard farmakoterapii – glikokortykosteroidy stosowane są w Polsce pozarejestacyjnie i nierefundowane.
- Terapia wamorolonem jest terapią wysokokosztową, roczny koszt na pacjenta wynosi do 766 000 zł.
- Finansowanie wamorolonu dla chorych z DMD wiąże się z szeregiem problemów organizacyjnych, wynikających z faktu, że rozpoznanie G71.0 w ICD-10 obejmuje także inne dystrofie mięśniowe. W związku z tym właściwym miejscem dla tych chorych są programy lekowe, gdyż pozwalają na zdefiniowanie precyzyjnych kwalifikacji do leczenia, przejrzyste raportowanie i możliwość audytu.

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 2024 r., poz. 146) 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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4211.10.2024 „Agamree (vamorolonum) we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a - leczenie pacjentów pediatrycznych”; data ukończenia: 09 lipca 2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 71/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Agamree
(vamorolonum) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Agamree (vamorolonum), zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocena zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Agamree (vamorolonum), zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera (BMD), populacja pediatryczna i dorosłych, średnio do 45 r.ż., ale u wielu chorych średnia długość życia jest zbliżona do normalnej.

Dowody naukowe

Brak doniesień naukowych. Obecnie trwa rekrutacja do jednego badania klinicznego NCT05166109. Stosuje się leczenie objawowe. Możliwe jest stosowanie steroidów, ale dowody na ich skuteczność są ograniczone (FBMDWG 2023).

Problem ekonomiczny

Zakłada się, że liczba chorych wyniesie 500 – 3 425, średnia waga chorego 70 kg, maksymalna dawka na kg/mc/d 6 mg. W tej sytuacji koszt refundacji preparatu Agamree (vamorolon) dla płatnika publicznego w wariantach minimalnym wyniosłoby 800 mln zł, w wariantach najbardziej prawdopodobnym 2 200 mln zł, maksymalnym 5 500 mln zł.

Główne argumenty decyzji

- *BMD jest chorobą rzadką, vamorolon jest lekiem stosowanym w tej chorobie off-label.*
- *Roczny koszt leczenia pacjenta to ok. 1 600 000 zł.*
- *Brak badań naukowych.*

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 2024 r., poz. 146) 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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4211.11.2024 „Agamree (vamorolonum) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera”; data ukończenia: 9 lipca 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 107/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
o projekcie programu „Program badań przesiewowych słuchu dla
uczniów klas I szkół podstawowych zlokalizowanych na terenie miasta
Będzina na lata 2025-2027”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program badań przesiewowych słuchu dla uczniów klas I szkół podstawowych zlokalizowanych na terenie miasta Będzina na lata 2025-2027”.

Uzasadnienie

Oceniany program zakłada przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku wad słuchu w populacji uczniów klas I szkół podstawowych, a także działań edukacyjnych dla ich rodziców/opiekunów prawnych oraz nauczycieli.

Badaniem otoskopowym i badaniem metodą audiometrii tonalnej dla obydwu uszu ma zostać objętych około 519 dzieci w roku szkolnym 2024/2025, 493 dzieci w roku szkolnym 2025/2026 oraz 458 dzieci w roku szkolnym 2026/2027. Zaplanowano wykonanie powtórnego badania tego samego dnia u dzieci z niezadowolającym wynikiem badania początkowego, co ma na celu ograniczenie liczby wyników fałszywie dodatnich. W przypadku stwierdzenia niedosłuchu dziecko będzie kierowane na badania w kabinie ciszy (audiometria tonalna, powietrzna, kostna i słowna oraz tympanometria). Zaplanowano również przygotowanie informacji dla rodziców o wynikach badań słuchu oraz na temat dalszego postępowania w razie wykrycia zaburzeń słuchu.

W ramach działań edukacyjnych zostanie przeprowadzone spotkanie edukacyjno-informacyjne, skierowane do rodziców/opiekunów prawnych dzieci objętych programem oraz kadry pedagogicznej. Zostaną na nim poruszone kwestie dotyczące realizacji przesiewowego badania słuchu i jego celu, prawdopodobieństwa wystąpienia ubytku słuchu u dzieci oraz ewentualnej potrzeby dalszych badań. Szczególna uwaga zostanie zwrócona na zachowania u dzieci mogące świadczyć o problemach ze słuchem. Materiały informacyjne zostaną przekazane na spotkaniach lub drogą elektroniczną.

Całkowity koszt programu został oszacowany na 73 500 zł. Koszt jednostkowy określono na poziomie 50 zł/os. W projekcie wskazano, że „szczegółowe koszty zostaną przedstawione przez podmioty lecznicze przystępujące do konkursu”. Wnioskodawca zamierza się starać o dofinansowanie z NFZ.

Odnalezione wytyczne są zgodne, że podstawową populacją docelową badań przesiewowych słuchu powinny być wszystkie dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym, w wieku od 4 do 7 lat (UKNCS 2019, CDE 2017, ECS 2012, AAA 2011). Badaniem pierwszego wyboru jest audiometria tonalna.

Badania przesiewowe w kierunku wad słuchu znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej realizowanych przez lekarzy i pielęgniarki POZ oraz pielęgniarki/higienistki szkolne. Lekarz POZ wykonuje badania przesiewowe w kierunku wad słuchu u dzieci w ramach rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego (lub w klasie I szkoły podstawowej). Obejmują one jednak tylko ocenę obecności czynników ryzyka uszkodzenia słuchu, test rozwoju reakcji słuchowych oraz ocenę rozwoju mowy. Z kolei pielęgniarka/higienistka szkolna wykonuje test do wykrywania zaburzeń słuchu polegający na badaniu orientacyjnym szeptem.

Pierwszy tego typu program w mieście Będzin był realizowany w latach 2017 - 2019. W świetle raportu końcowego z 1202 przebadanych dzieci u żadnego nie stwierdzono niedosłuchu. Natomiast 1 dziecko wymagało stałej opieki laryngologicznej, 1 dziecku zalecono okresowe konsultacji laryngologiczne i audiologiczne, a 3 dzieciom zalecono jednorazową konsultację laryngologiczną.

Uwagi Rady Przejrzystości:

- Program powinien zawierać poprawnie sformułowane cele oraz mierniki efektywności, stosownie do uwag zawartych w raporcie AOTMiT.
- W treści projektu nie wskazano tego, jaki specjalista będzie odpowiedzialny za przeprowadzenie wywiadu i badań słuchu.
- W treści projektu nie wskazano kto i na jakim etapie programu oceni brak przeciwwskazań do wykonania pełnego pakietu badań przesiewowych słuchu.
- Wnioskodawca nie zaplanował przeprowadzenia pre- i post-testów wiedzy pozwalających na weryfikację wzrostu wiedzy uczestników.
- Przedstawiono jedynie ogólny koszt jednostkowy, ale bez określenia kosztów badań przesiewowych, spotkań edukacyjnych, materiałów informacyjnych, akcji promocyjnej oraz monitorowania i ewaluacji. Obowiązkowym elementem PPZ jest zaś wydzielenie kosztów poszczególnych usług i świadczeń zdrowotnych, a także przedstawienie planowanych nakładów w układzie tabelarycznym, z uwzględnieniem kosztów poszczególnych składowych.

Główne argumenty decyzji:

1. Badania przesiewowe w kierunku wad słuchu znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej realizowanych przez lekarzy i pielęgniarki POZ oraz pielęgniarki/higienistki szkolne. Lekarz POZ wykonuje badania przesiewowe w kierunku wad słuchu

u dzieci w ramach rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego (lub w klasie I szkoły podstawowej). Obejmują one jednak tylko ocenę obecności czynników ryzyka uszkodzenia słuchu, test rozwoju reakcji słuchowych oraz ocenę rozwoju mowy. Z kolei pielęgniarka/higienistka szkolna wykonuje test do wykrywania zaburzeń słuchu polegający na badaniu orientacyjnym szeptem.

- 2. Pierwszy tego typu program w mieście Będzin był realizowany w latach 2017 - 2019. W świetle raportu końcowego z 1202 przebadanych dzieci u żadnego nie stwierdzono niedosłuchu. Natomiast 1 dziecko wymagało stałej opieki laryngologicznej, 1 dziecku zalecono okresowe konsultacji laryngologiczne i audiologiczne, a 3 dzieciom zalecono jednorazową konsultację laryngologiczną.*

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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.36.2024 „Program badań przesiewowych słuchu dla uczniów klas I szkół podstawowych zlokalizowanych na terenie miasta Będzina na lata 2025-2027” realizowany przez: Miasto Będzin; data ukończenia: lipiec 2024 oraz Aneksu do raportów szczegółowych Badania przesiewowe słuchu u dzieci w wieku szkolnym – wspólne podstawy oceny” z października 2021 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 108/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
o projekcie programu „Program profilaktyki cukrzycy typu 2 dla
mieszkańców Powiatu Pajęczańskiego w wieku 45-64 lat na lata
2024 - 2027”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki cukrzycy typu 2 dla mieszkańców Powiatu Pajęczańskiego w wieku 45-64 lat na lata 2024-2027”.

Uzasadnienie

Projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego jakim jest cukrzyca typu 2, w powstawaniu której biorą udział zarówno czynniki środowiskowe (nadwaga, otyłość oraz niska aktywność fizyczna), jak i genetyczne. Osoby otyłe są trzykrotnie bardziej narażone na wystąpienie cukrzycy typu 2, a około 85-90% chorych to osoby z otyłością. Stosowanie odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego, stanowi podstawowy element leczenia niefarmakologicznego cukrzycy typu 2.

Celem głównym projektu programu jest zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 wśród mieszkańców powiatu pajęczańskiego w wieku 45-64 lat, poprzez kompleksowe działania z zakresu profilaktyki pierwotnej i wtórnej, prowadzone w latach 2024-2027 (3% populacji docelowej).

Populację docelową będą stanowić mieszkańcy powiatu pajęczańskiego w wieku 45-64 lat z wyłączeniem osób, u których już wcześniej zdiagnozowano cukrzycę typu 2. Wnioskodawca nie oszacował wielkości populacji docelowej oraz populacji, która zostanie włączona do programu. Wskazano jedynie, że w 2024 r. planowane jest przebadanie 75 osób. Nie jest zatem jasne jak duża populacja zostanie objęta programem.

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie kwalifikującej wizyty pielęgniarskiej (etap I), badań przesiewowych w kierunku rozpoznania cukrzycy typu 2 (etap II): FPG (oznaczenie glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej), badania OGTT (doustny test obciążenia glukozą) oraz działań z zakresu profilaktyki wtórnej (etap III): konsultacji lekarskiej (z uwzględnieniem edukacji pacjenta) oraz konsultacji dietetycznej. Zaplanowane interwencje są zgodne z wytycznymi. Wskazywane przez towarzystwa naukowe badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 obejmują: pomiar stężenia glukozy we krwi na czczo (FPG) i hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz doustny test obciążenia glukozą (OGTT)

(PTD 2024, ADA 2023, WPKK 2022, RACGP 2021, APEG 2020, EDS 2020, NACCHO/RACGP 2018, CM 2016, IDF 2012, EEBG 2010).

Świadczenia obejmujące oznaczanie glikemii na czczo oraz doustny test obciążenia glukozą są finansowane w ramach POZ. Ponadto, od dnia 15 września 2022 roku Minister Zdrowia wprowadził opiekę koordynowaną w zakresie diagnostyki i leczenia cukrzycy (Dz.U. 2022 poz. 1965). Porada specjalistyczna z zakresu diabetologii znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS. Należy zaznaczyć, że na terenie powiatu pajęczańskiego nie działa żaden podmiot świadczący usługi z zakresu diabetologii. Natomiast zgodnie z danymi NFZ na terenie powiatu pajęczańskiego dwie placówki realizują opiekę koordynowaną z zakresu diabetologii.

Realizatorem programu będzie podmiot wyłoniony w drodze konkursu ofert. Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji.

Całkowity koszt programu został oszacowany na 80 000 zł (20 000 zł rocznie). Program ma zostać sfinansowany z budżetu powiatu pajęczańskiego.

Uwagi Rady:

- Cel główny nie zawiera uzasadnienia dla przyjętej wartości docelowej.
- Cel szczegółowy nr 1 odnosi się do poziomu wiedzy uczestników PPZ. Do projektu nie załączono przykładowego testu wiedzy, a działania edukacyjne opisane zostały w sposób zdawkowy. Nie wskazano wartości docelowej, do której należy dążyć. Nie oszacowano poziomu zdawalności testu.
- Cele szczegółowe nr 2 i 3 stanowią powielenie celu głównego.
- Nie przedstawiono mierników efektywności odpowiadających celom szczegółowym.
- Nie jest jasne jaka będzie liczebność populacji objętej programem.
- Nie przedstawiono zakresu tematycznego edukacji pacjenta w ramach konsultacji lekarskiej.
- Przedstawiono zdawkowy opis etapów zaplanowanych w ramach programu oraz tylko ogólny opis warunków jego realizacji.
- Istnieje niejasność dotycząca całkowitej liczby osób włączonych do programu oraz rocznych kosztów dotyczących diagnostyki u jednego pacjenta.
- W projekcie nie uwzględniono kosztów monitorowania i ewaluacji.
- Pozostałe uwagi zawarte zostały w raporcie AOTMiT.

Projekt programu powinien zostać poprawiony z ukierunkowaniem na edukację szerszej populacji i przedstawiony do ponownej oceny.

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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.37.2023 „Program profilaktyki cukrzycy typu 2 dla mieszkańców Powiatu Pajęczańskiego w wieku 45-64 lat na lata 2024-2027” realizowany przez: Powiat Pajęczański; data ukończenia: lipiec 2024 oraz Raportu nr OT.434.1.2021 „Program profilaktyki cukrzycy typu 2” ze stycznia 2021 r. zwanym dalej Raportem oraz Materiałem uzupełniającym do Raportu nr OT.434.3.2024 „Profilaktyka cukrzycy typu 2” z czerwca 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 109/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
filgrastym we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie
w przebiegu neutropenii), neutropenia wrodzona, neutropenia
nabyta

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną filgrastym we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii), neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta.

Uzasadnienie

W roku 2021 Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną filgrastimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta. (Opinia nr 118/2021 z dnia 16 sierpnia 2021 roku). Wcześniejsze pozytywne opinie Rady Przejrzystości były wydane w roku 2013, 2015 i 2018.

W ramach obecnej aktualizacji przeglądu systematycznego dowodów naukowych nie odnaleziono nowych badań opublikowanych po 30.07.2021 r. dla wskazań: gorączka neutropeniczna i neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL. W dwóch publikacjach (Bécharde 2021 oraz Rossi 2022) przedstawiono dodatkowe dowody dla wskazania neutropenia nabyta. W obu badaniach raportowano pozytywne skutki zastosowania leków z grupy G - CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; ang. granulocyte colony-stimulating factor), do których należy filgrastym, u kilku pacjentów przy wystąpieniu neutropenii jako powikłania leczenia niezwiązanego ze wskazaniami opisanymi w ChPL – przy farmakoterapii klozapiną lub przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20. Lek był dobrze tolerowany.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej, podobnie jak w 2021 r., jest brak wysokiej jakości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo filgrastymu w omawianych wskazaniach. Ponadto nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby porównanie skuteczności

filgrastymu z inną możliwą do zastosowania w polskich warunkach technologią lekową lub jej brakiem.

Odnaleziono 4 nowe wytyczne praktyki klinicznej, w których odnoszono się do stosowania filgrastymu poza wskazaniami w ChPL. Wytyczne NCCN 2024 zalecają stosowanie filgrastymu w profilaktyce gorączki neutropeniczej występującej w wyniku stosowania chemioterapii. Hiszpański konsensus ekspertów SEIP SEHOP 2023 dotyczył leczenia gorączki neutropeniczej u pacjentów pediatrycznych z chorobami onkologicznymi i wskazywał na konieczność leczenia infekcji oraz profilaktyczne stosowanie G-CSF.

Konsensus ekspertów EHA EuNet-INNOCHRON 2023 zaleca kontynuację stosowania G-CSF u kobiet, u których stosowano takie leczenie przed zajściem w ciążę oraz rozważenie takiego leczenia u kobiet uprzednio nieleczonych. Ponadto w przypadku ciężkich infekcji u noworodka możliwe jest zastosowanie G-CSF. W konsensusie onkologów Adamo 2022 dotyczącym prewencji neutropenii indukowanej chemioterapią zaleca się ocenę ryzyka wystąpienia neutropenii/gorączki neutropeniczej w każdym cyklu chemioterapii oraz stosowanie G-CSF u pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem.

Jedynie wytyczne CPS 2023, dotyczące nawracających zakażeń/neutropenii u dzieci z prawidłową odpornością, nie odnoszą się do stosowania G-CSF w takich przypadkach.

Główny argument decyzji:

W żadnej z rekomendacji lub publikacji nie wskazano na ryzyko terapii, które mogłyby zmienić wcześniejsze wnioskowanie odnośnie stosowania filgrastymu w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.26.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4221.17.2021) „Filgrastym we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii); neutropenia wrodzona; neutropenia nabyta”; data ukończenia: 10 lipca 2024 r.