



BP.401.27.2024.AG

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 32/2024
w dniu 29 lipca 2024 roku**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:00.

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

1. Artur Bachta
2. Anna Czerniecka-Kubicka
3. Andrzej Dąbrowski
4. Małgorzata Dziędziak
5. Tomasz Młynarski
6. Marcin Lipowski
7. Tomasz Pasierski
8. Elżbieta Lanc
9. Małgorzata Sznitowska
10. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie oceny zmian w zapisach programu lekowego B.75 związanego z leczeniem zapalenia naczyń.
3. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rytuksymab we wskazaniu wynikającym ze zmian zapisów programu lekowego.
4. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumab we wskazaniu wynikającym ze zmian zapisów programu lekowego.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (pirymethamine) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.
6. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum we wskazaniach: zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku-leczenie; zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie.
7. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxazosinum (1 mg, 2 mg) we wskazaniach:

przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia.

8. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxazosinum (4 mg) we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.
9. Zakończenie posiedzenia.

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

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

Ad 2. Analitik Agencji omówił główne informacje z raportu w sprawie oceny zmian w zapisach programu lekowego B.75 związanego z leczeniem zapalenia naczyń.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Czerniecka-Kubicka.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasierski i Anna Czerniecka-Kubicka.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analitik Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rytuksymab we wskazaniu wynikającym ze zmian zapisów programu lekowego.

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Tomasz Pasierski, Artur Bachta, Andrzej Dąbrowski i Małgorzata Sznitowska.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Andrzej Dąbrowski.

W dalszej dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Andrzej Dąbrowski, Artur Bachta, Małgorzata Sznitowska i Aleksandra Zasada.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analitik Agencji zaprezentował temat w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumab we wskazaniu wynikającym ze zmian zapisów programu lekowego.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Artur Bachta.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” przy 1 głosie „przeciw” uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Cd. Ad 2. Rada postanowiła wprowadzić zmiany w treści uchwały i nastąpiła reasumpcja głosowania, w wyniku czego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię.

Ad 5. Analitik Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dot. zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Daraprim (import

docelowy) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Elżbieta Lanc.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Marcin Lipowski przedstawił projekt opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum we wskazaniach: zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku-leczenie; zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie.

W dyskusji udział wzięli: Andrzej Dąbrowski, Tomasz Pasierski i Marcin Lipowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Aleksandra Zasada omówiła projekt opinii Rady dot. kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxazosinum (1 mg, 2 mg) we wskazaniach: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Małgorzata Sznitowska i Andrzej Dąbrowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Aleksandra Zasada przedstawiła projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxazosinum (4 mg) we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.

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

Ad 9. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 11:47.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 113/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku
w sprawie wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu
lekowego: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać
ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe
zapalenie naczyń (MPA) (ICD10: M31.3, M31.8)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie proponowanych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD10: M31.3, M31.8)”.

Jednocześnie Rada jest zdania, że w postaciach choroby zapalenia naczyń o mniejszym nasileniu niż ciężka rytuksymab powinien być stosowany:

- *w indukcji remisji w I linii leczenia,*
- *w podtrzymaniu remisji w II linii leczenia po klasycznych lekach modyfikujących przebieg choroby.*

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości otrzymała pod rozpatrzenie zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)” oraz wpływu proponowanych zmian na potencjalny wzrost populacji kwalifikującej się do programu i związanego z tym wzrostu wydatków płatnika.

Do najbardziej istotnych proponowanych zmian w dotychczasowym opisie programu należy:

- *rozszerzenie populacji pacjentów z ciężką postacią choroby leczonych w programie (zmiana z II na I linię leczenia);*
- *przywrócenie kryteriów oceny skuteczności sprzed 1 marca 2023 r. oraz możliwości włączenia kolejnego cyklu leczenia indukcyjnego w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby w trakcie leczenia podtrzymującego (zapisy w pkt. 3 Kryteria oceny skuteczności leczenia);*
- *zmiany zespołu koordynującego program lekowy.*

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. Granulomatosis with polyangiitis – GPA), zwana niegdyś ziarniniakowatością Wegenera, to forma martwiczego zapalenia naczyń krwionośnych. Jest to choroba rzadka, charakteryzująca się stanem zapalnym naczyń krwionośnych, który może ograniczać przepływ krwi i uszkadzać narządy i tkanki.

GPA należy do grupy chorób autoimmunologicznych zwanych zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA). ANCA odnosi się do białka krwi (przeciwciała), które atakuje własne komórki i tkanki organizmu. Osoby z tym typem zapalenia naczyń często mają pozytywny wynik testu na obecność ANCA, chociaż sam test nie jest rozstrzygający.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) jest najczęstszym rodzajem zapalenia naczyń krwionośnych związanych z przeciwciałami ANCA. Szacuje się, że roczna zapadalność na GPA na całym świecie wynosi 10-20 przypadków na milion. Szczyt zachorowalności przypada na wiek od 64 do 75 lat, a ostatnie badania nie wykazały przewagi płci.

Dobór leczenia opiera się na klasyfikacji pacjentów według stopnia zaawansowania choroby. Ciężka choroba stanowi chorobę zagrażającą życiu lub narządom, które są objęte chorobą. Dotyczy to kłębuszkowego zapalenia nerek, krwotoku płucnego, zapalenia naczyń mózgowych, postępującej neuropatii obwodowej lub czaszkowej, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenia osierdzia, guza rzekomego oczodołu lub zapalenia mięśnia sercowego. Łagodniejsze stadium choroby nie stwarza takich zagrożeń. Rozpoznanie ciężkiej choroby uzasadnia zastosowanie cyklofosfamidu.

Leczenie GPA obejmuje stosowanie leków immunosupresyjnych w różnych kombinacjach. Leczenie dzieli się na dwie fazy: fazę indukcji i fazę podtrzymującą. Powszechnie stosowanymi lekami są cyklofosfamid, glikokortykoidy, rytuksymab, azatiopryna, metotreksat i plazmafereza, jeśli jest wskazana.

Indukcja remisji w przypadku ciężkiej choroby: cyklofosfamid w połączeniu z glikokortykoidami jest skuteczny w leczeniu choroby zagrażającej życiu/narządom. Często stosuje się pulsacyjne podawanie steroidów przez 3 dni przed rozpoczęciem podawania doustnych glikokortykoidów. Wybór opiera się na preferencjach pacjenta, lekarza i działaniach niepożądanych związanych z każdym z nich. Zgodnie z badaniem rytuksymabu w porównaniu z cyklofosfamidem w celu indukcji remisji zapalenia naczyń związanego z ANCA (badanie RAVE) stwierdzono, że rytuksymab nie był gorszy od codziennego cyklofosfamidu w indukcji remisji i może być lepszy w nawracającej chorobie. U pacjentów bez ciężkiej choroby i bez przeciwwskazań do stosowania metotreksatu stosuje się metotreksat w połączeniu z glikokortykoidami. Wskazaniami do plazmaferezy są gwałtownie pogarszająca się czynność nerek, obecność dodatnich przeciwciał przeciwko kłębuszkowej błonie podstawnej

lub krwotok płucny powikłany niewydolnością oddechową, która nie reaguje na dożylną glikokortykoidy.

Leczenie podtrzymujące rozpoczyna się po osiągnięciu indukcji remisji (zwykle w ciągu 3-6 miesięcy). Pacjenci przechodzą na terapię podtrzymującą, aby uniknąć nawrotów. Skuteczne są metotreksat, azatiopryna i rytuksymab. Wybór jednego z tych leków zależy od tego, czy pacjent został niedawno zdiagnozowany, czy ma więcej niż jeden nawrót choroby. Inne czynniki wpływające na wybór stosowanego leku podtrzymującego obejmują wcześniejszą historię toksyczności lub choroby współistniejące, które zwiększają ryzyko toksyczności danego leku. Czas trwania leczenia podtrzymującego wynosi zwykle 12-36 miesięcy po uzyskaniu remisji. U pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu, terapia podtrzymująca jest kontynuowana przez czas nieokreślony.

Inne terapie wykazujące skuteczność w indukcji i/lub utrzymaniu remisji to mykofenolan mofetylu, cyklosporyna i dożylna immunoglobulina (IVIg). Trimetoprim-sulfametoksazol był stosowany u pacjentów z ograniczoną postacią GPA bez zajęcia nerek.

Leczenie mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) obejmuje intensywne stosowanie kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych w różnych kombinacjach. Cel leczenia został zdefiniowany w 2 częściach: indukcja remisji, a następnie utrzymanie remisji. MPA może objawiać się jako łagodna choroba z łagodnym układowym zapaleniem naczyń i niewydolnością nerek. Może jednak również występować jako ostra, ciężka choroba z szybkim pogorszeniem czynności nerek i zapaleniem naczyń włosowatych płuc, które prowadzi do niewydolności oddechowej. Wybór leków zależy od stopnia zaawansowania choroby, tempa progresji i stopnia zapalenia. Powszechnie stosowane leki immunosupresyjne w leczeniu MPA obejmują cyklofosfamid, rytuksymab, metotreksat, glikokortykoidy, azatioprynę i kilka innych leków biologicznych.

Na ogół remisję osiąga się za pomocą kombinacji glikokortykoidów i cyklofosfamidu. Rytuksymab jest porównywalnym substytutem cyklofosfamidu pod względem bezpieczeństwa i skuteczności w indukcji remisji w MPA. Jednak w ciężkich postaciach choroby indukcja za pomocą cyklofosfamidu z glikokortykoidami może być opcją pierwszego rzutu. Podawanie cyklofosfamidu rozpoczyna się od dawki 1,5 do 2 mg/kg/dobę. Należy monitorować morfologię krwi pod kątem leukocytopenii i neutropenii. Podawanie prednizonu rozpoczyna się od dawki 1 mg/kg/dobę i kontynuuje przez miesiąc. Indukcja remisji może trwać od 2 do 6 miesięcy.

Leczenie ciężkiej choroby może obejmować kortykosteroidy, cyklofosfamid i plazmaferezę. Plazmafereza jest skuteczna w przypadku krwotoku płucnego i ciężkiej choroby nerek. U pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 500 mmol/l, wymiana osocza jako dodatkowy środek zwiększa

szybkość poprawy czynności nerek. 24% zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek zaobserwowano w randomizacji do wymiany osocza po 12 miesiącach.

Po uzyskaniu całkowitej remisji rozpoczyna się faza podtrzymująca. W przypadku zagrażającego życiu zapalenia pęcherzyków płucnych z krwotokiem z pęcherzyków płucnych, oprócz dożylnego cyklofosfamidu wykonuje się plazmaferezę i można stosować pulsacyjne dawki steroidów.

Badanie RAVE (Rituximab versus Cyclophosphamide for Induction of Remission in AAV trial) wykazało, że porównywalne wyniki można osiągnąć stosując rytuksymab, zwłaszcza u osób doświadczających skutków ubocznych terapii cyklofosfamidem. Zazwyczaj remisja jest osiągnięta u większości osób w okresie od 2 do 6 miesięcy.

Leczenie podtrzymujące rozpoczyna się po indukcji remisji i zazwyczaj obejmuje stosowanie azatiopryny w porównaniu z cyklofosfamidem, jak wykazano w badaniu Cyclophosphamide versus Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis (badanie CYCAZAREM). Azatiopryna jest podawana w dawce 2 mg/kg/dzień przez 12 miesięcy. Po roku dawkę azatiopryny zmniejsza się do 1,5 mg/kg/d.

Jeśli metotreksat jest stosowany w leczeniu podtrzymującym, można go rozpocząć w dawce 0,3 mg/kg raz w tygodniu, z maksymalną dawką 15 mg/tydzień. Dawkę tę zwiększa się o 2,5 mg/tydzień (maksymalnie 20 mg/tydzień). Faza ta trwa od 12 do 24 miesięcy. Prednizon można kontynuować w dawce 10 mg/dobę lub co drugi dzień. W leczeniu podtrzymującym stosowano również cyklosporynę w małych dawkach.

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych można wskazać, iż alternatywą dla rytuksymabu może być GKS, cyklofosfamid, PLEX i awakopan (obecnie niefinansowany). W opinii eksperta klinicznego Konsultant Krajowej w dz. reumatologii obecnie u pacjentów z GPA lub MPA (I lub kolejna linia leczenia) stosowane są: cyklofosfamid i pulsy z GKS jako leczenie uzupełniające. Wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż w celu podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji remisji RTX lub CYC, zaleca się leczenie RTX. Alternatywnie rozważyć należy zastosowanie AZA lub MTX. Należy podkreślić, iż w ramach powyższych zaleceń nie sprecyzowano stopnia ciężkości choroby. W przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek), zgodnie z wytycznymi BSR 2023, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub MTX. Natomiast w przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR <50 ml/min/1,73 m²) zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub AZA lub MMF. Schemat stosowania RTX w obu powyższych przypadkach jest tożsamy ze stosowaniem go w ramach indukcji aktywnej, ciężkiej postaci choroby. Ponadto zaleca się kontynuowanie stosowania tych samych DMARDs, które stosuje się w ramach

indukcji remisji. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021 zaleca się stosowanie RTX (zamiast MTX lub AZA, w celu podtrzymania remisji warunkowo wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA (po osiągnięciu remisji po leczeniu CYC lub RTX).

Ponadto wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż u pacjentów z AAV otrzymujących RTX zalecany jest pomiar surowicy stężenia immunoglobulin przed każdym cyklem leczenia RTX, w celu wykrycia wtórnego niedoboru odporności oraz stosowanie trimetoprymu z sulfametoksazolem w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez grzyba *Pneumocystis jirovecii* i innych infekcji.

W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawracającą GPA/MPA zagrażającą narządom lub życiu zaleca się leczenie skojarzeniem GKS i RTX lub CYC. W przypadku nawrotu choroby preferowana jest terapia RTX. Stwierdzono, iż stosowanie RTX zmniejsza ekspozycję na CYC i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego u pacjentów. W przypadku indukcji remisji w aktywnej, ciężkiej postaci GPA/MPA, zgodnie z wytycznymi BSR 2023, zaleca się stosowanie GKS w skojarzeniu z RTX i/lub CYC. RTX preferowany jest szczególnie podczas nawrotów choroby, szczególnie w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku PR3 ANCA. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021, u pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA warunkowo zaleca się stosowanie RTX zamiast CYC w celu indukcji remisji.

Wytyczne EULAR 2024 w ramach podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji remisji RTX lub CYC, zalecają leczenie RTX. Zgodnie z ich treścią alternatywnie można rozważyć terapię AZA lub MTX. W przypadku podtrzymania remisji w ciężkiej postaci GPA/MPA zgodnie z wytycznymi BSR 2023 zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub DMARDs. Natomiast wytyczne ACR 2021 u pacjentów z ciężkim GPA/MPA, u których choroba osiągnęła remisję po leczeniu CYC lub RTX, warunkowo zalecają leczenie RTX zamiast leczenia MTX lub AZA w celu podtrzymania remisji.

Dodatkowo zgodnie z wytycznymi ACR 2021 u pacjentów z GPA/MPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby i którzy nie otrzymują RTX w celu podtrzymania remisji, warunkowo zaleca się leczenie RTX zamiast CYC w celu ponownego wywołania remisji.

Ponadto wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż u pacjentów z AAV otrzymujących RTX zalecany jest pomiar surowicy stężenia immunoglobulin przed każdym cyklem leczenia RTX, w celu wykrycia wtórnego niedoboru odporności oraz stosowanie trimetoprymu z sulfametoksazolem w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez grzyba *Pneumocystis jirovecii* i innych infekcji.

W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawracającą GPA/MPA zagrażającą narządom lub życiu zaleca się leczenie skojarzeniem GKS i RTX lub CYC. W przypadku nawrotu choroby

preferowana jest terapia RTX. Stwierdzono, iż stosowanie RTX zmniejsza ekspozycję na CYC i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego u pacjentów. W przypadku indukcji remisji w aktywnej, ciężkiej postaci GPA/MPA, zgodnie z wytycznymi BSR 2023, zaleca się stosowanie GKS w skojarzeniu z RTX i/lub CYC. RTX preferowany jest szczególnie podczas nawrotów choroby, szczególnie w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku PR3 ANCA. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021 u pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA warunkowo zaleca się stosowanie RTX zamiast CYC w celu indukcji remisji.

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania pierwotne i wtórne nie spełniały w całości kryteriów włączenia do analizy. Główne ograniczenie stanowiła liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym stanem GPA/MPA (ang. new-onset patients) włączana do badań oraz w niektórych przypadkach brak przedstawionych wyników w podgrupach.

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne EULAR 2024 oraz Habibi 2022. Zgodnie z publikacją EULAR 2024 RTX wykazuje podobną skuteczność w indukcji remisji w AAV w porównaniu z CYC, ale prowadzi do dłuższych wskaźników remisji w porównaniu z CYC u pacjentów z nawracającym przebiegiem choroby. W publikacji Habibi 2022 wskazano, że RTX można uznać za alternatywną opcję leczenia, gdy inne konwencjonalne metody są przeciwwskazane. RTX jest skuteczną metodą indukcji remisji oraz terapią podtrzymującą remisję, a także skutecznie zmniejsza częstość nawrotów choroby. Zgodnie z Habibi 2022 w kontekście klinicznym sugeruje się stosowanie RTX jako opcji leczenia w pierwszej linii, szczególnie u pacjentów z objawami ziarniniakowymi, u dzieci, u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów, u których inne konwencjonalne leki immunosupresyjne są przeciwwskazane.

Rytuksymab jest refundowany w leczeniu pacjentów z GPA i MPA w ramach PL B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”. Zgodnie z danymi NFZ w 2023 roku w programie lekowym B.75. było leczonych 190 pacjentów (finansowanie RTX było związane z kosztem 1 608 243,69 PLN; całkowity koszt programu to: 2 717 043,25 PLN).

Roczne koszty terapii rytuksymabem we wnioskowanym wskazaniu wyniosą 3,68 mln PLN [min 2,48; max 4,87], przy czym koszt samego rytuksymabu wyniesie 2,13 mln PLN [min 1,44; max 2,82]. Analizę kosztów terapii ograniczono do terapii rytuksymabem. Liczebność populacji oparto na opinii Konsultant Krajowej w dz. reumatologii, przy czym jako scenariusz prawdopodobny przyjęto średnią z podanych granic przedziału liczebności. Oszacowania przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Główne argumenty decyzji

- Zasadność kliniczna proponowanych zmian,

- *Pozytywne rekomendacje kliniczne,*
- *Opinia eksperta klinicznego,*
- *Akceptowalny wpływ na budżet płatnika publicznego.*

Uwaga Rady:

Rada uważa, że forma podskórna tocilizumabu w równym stopniu zasługuje na refundację w ramach programu lekowego.

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 2024 r., poz. 146) z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.32.2024 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD10: M31.3, M31.8)”; data ukończenia 26.07.2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 114/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym: wskazanym
we wniosku, w ramach programu lekowego B.75.

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie pacjentów z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby / lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia), w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”.

Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego:

Rada jest zdania, że w postaciach choroby zapalenia naczyń o mniejszym nasileniu niż ciężka rytuksymab powinien być stosowany:

- w indukcji remisji w I linii leczenia,*
- w podtrzymaniu remisji w II linii leczenia po klasycznych lekach modyfikujących przebieg choroby.*

Uzasadnienie

Problem zdrowotny

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. Granulomatosis with polyangiitis – GPA), zwana dawniej ziarniniakowością Wegenera, to forma martwiczego zapalenia naczyń krwionośnych.

Jest to choroba rzadka, charakteryzująca się stanem zapalnym naczyń krwionośnych, który może ograniczać przepływ krwi i uszkadzać narządy i tkanki. GPA należy do grupy chorób autoimmunologicznych związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA).

GPA jest najczęstszym rodzajem zapaleń naczyń krwionośnych związanych z przeciwciałami ANCA. Szacuje się, że roczna zapadalność na GPA na całym świecie wynosi 10-20 przypadków na milion. Szczyt zachorowalności przypada na wiek od 64 do 75 lat, a ostatnie badania nie wykazały przewagi płci.

Problem decyzyjny

W dotychczas obowiązującej treści programu lekowego nie występuje opcja zastosowania rytuksymabu w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać, po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby / lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia).

Dowody naukowe

Badania skuteczności rytuksymabu najczęściej dotyczą pacjentów z ciężkim przebiegiem ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń. Dostępne, niezbyt liczne dowody naukowe wskazują, że terapia indukcyjna rytuksymabem daje wyniki porównywalne z cyklofosfamidem. Rytuksymab jest jednak preferowany podczas nawrotów choroby, szczególnie w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku PR3 ANCA. Poza tym, stosowanie rytuksymabu zmniejsza ekspozycję na cyklofosfamid i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego u pacjentów.

Problem ekonomiczny

Koszt terapii z zastosowaniem rytuksymabu, obejmującej 190 pacjentów już leczonych tym lekiem oraz ok. 120 pacjentów we wskazaniu pozarejestacyjnym, będzie wynosił ok. 2,7 mln PLN rocznie.

Główne argumenty decyzji

- *Skuteczność kliniczna,*
- *Stosowanie rytuksymabu zmniejsza ekspozycję na cyklofosfamid i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego u pacjentów.*

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 nr: OT.422.1.32.2024 „rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym stosowany w ramach programu lekowego B.75 w leczeniu pacjentów chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) we wskazaniach: odmiennych niż wskazane w ChPL”; data ukończenia 26.07.2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 115/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumab we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA), w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA), w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”.

Uzasadnienie

- Dowody z opublikowanych do tej pory badań naukowych potwierdzają skuteczność tocilizumabu we wnioskowanym wskazaniu,
- rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych uwzględniają tocilizumab we wnioskowanym wskazaniu.

Uwaga Rady

Rada uważa, że forma podskórna w równym stopniu zasługuje na refundację w ramach programu lekowego.

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 nr: OT.422.1.33.2024 „Tocilizumab w ramach programu lekowego B.75 w leczeniu pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) we wskazaniach: odmiennych niż wskazane w ChPL”; data ukończenia: 26.07.2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 78/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Daraprim
we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna,
toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu
zakażenia HIV

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zasadność wydania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego: Daraprim (pirymetamina), tabletki 25mg we wskazaniach:

- *Toksoplazmoza wrodzona,*
- *Toksoplazmoza oczna,*
- *Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV,*

srowadzanego z zagranicy w oparciu o art.4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2024r. poz. 686, z późn. zm.).

Toksoplazmoza jest wywoływana przez pierwotniaka Toxoplasma gondii chorobą pasożytniczą, która najczęściej przebiega bezobjawowo. Zarażenie Toxoplasma gondii u osoby z niedoborem odporności (wrodzonym lub nabytym, np. na skutek leczenia immunosupresyjnego, choroby nowotworowej lub zakażenia HIV) może wiązać się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi w postaci m. in.: zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie siatkówki lub zapalenie mózgu. U kobiety w ciąży zarażenie przebiega zazwyczaj bezobjawowo. Istnieje ryzyko przeniesienia zarażenia na płód i łożysko z wiekiem ciąży, w I trymestrze wynosi ok. 10 %, a w ostatnich tygodniach niemal 100 %. Zarażenie w I trymestrze może być przyczyną poronienia lub obumarcia płodu, a w II trymestrze powoduje ciężkie objawy widoczne u dziecka po urodzeniu. Klasyczne to wodogłowie, zwapnienia śródczaszkowe i zmiany zapalne w dnach

oka, ale częściej obserwuje się niespecyficzne nieprawidłowości (hipotrofia wewnątrzmaciczna, żółtaczka, powiększenie wątroby i śledziony, małopłytkowość), występujące także w innych zakażeniach wrodzonych. Dzieci zakażone pod koniec ciąży zazwyczaj nie mają objawów po urodzeniu. Objawy pojawiają się z opóźnieniem. Należą do nich: opóźnienie w rozwoju psychoruchowym, drgawki, zapalenie siatkówki, jaskra.

Dowody naukowe

Wytyczne kliniczne (European AIDS Clinical Society 2020 r./EACS), Polskiego Towarzystwa Naukowego z 2020 r. (PTN AIDS) Centers for Disease Control and Prevention National Institute of Health (Infections Diseases Society of America z 2020 r.) i Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada z 2018 r. wskazują na korzystne efekty terapii z zastosowaniem pirymetaminy łącznie z działającymi synergistycznie lekami, w ocenianych wskazaniach (z wyjątkiem I trymestru ciąży - ze względu na potencjalne teratogenne działanie takiego leczenia). Toksoplazmoza wrodzona – wytyczne wskazują jako podstawowy schemat leczenia zastosowanie pirymetaminy + sulfadiazyny i kwasu foliowego zarówno u matek (płód), jak i noworodków.

W przypadku toksoplazmozy o ciężkich lub umiarkowanych rokowaniach wczesne leczenie wiąże się z poprawą. Leczenie jest zalecane również u bezobjawowych noworodków w celu opóźnienia pojawienia się zmian ocznych. Toksoplazmoza oczna – zastosowanie terapii wykazuje zarówno poprawę ostrości widzenia jak i poprawę wielkości zmian ogniskowych.

Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV – wytyczne wskazują na włączenie leku w zapobieganiu i leczeniu zakażeń oportunistycznych u dorosłych i młodzieży.

Problem ekonomiczny

Lek Daraprim może być refundowany u od 710 do 812 pacjentów w ciągu roku na łączną kwotę między 483,42 – 550,11 tys. zł. Zgodnie z danymi NFZ obydwie leki mogą być finansowane u 489 pacjentów na łączną kwotę 289,43 tys. zł.



Wg informacji MZ w 2023 roku importowano 369 opakowań leku Daraprim na łączną kwotę 32 564,25 zł. Leki sprowadzono dla 53 pacjentów we wszystkich wskazaniach.

Główne argumenty decyzji

- Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa AOTMiT były pozytywne. Lek Daraprim, zawierający substancję czynną pirymetaminę w postaci tabletek 25mg, w identycznych wskazaniach

z wnioskowanymi był oceniany przez Agencję w latach 2021 i 2017. W roku 2013 pirymetaminę oceniano 2 razy, raz we wskazaniu toksoplazmoza w przebiegu HIV, a raz w szerszym – toksoplazmoza.

Treści Stanowisk Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były pozytywne.

- *Każda z powyższych form klinicznych toksoplazmozy powoduje nieodwracalne uszkodzenie tkanek narządów prowadząc do trwałego kalectwa (m.in. utrata wzroku, a w przypadku nie leczonej toksoplazmozy OUN – do śmierci pacjenta).*
- *Skuteczność schematów terapeutycznych jest potwierdzona zarówno w badaniach klinicznych, jak i obserwacjach poczynionych w populacjach rzeczywistych.*
- *Skuteczna terapia zapobiega trwałym następstwom i powrotom choroby.*
- *Daraprim jest podstawowym lekiem w leczeniu toksoplazmozy w przebiegu zakażenia HIV.*
- *Dostępne terapie alternatywne skutkują częstymi nawrotami toksoplazmozy OUN po leczeniu wśród osób żyjących z HIV, a także w toksoplazmozie ocznej.*
- *Koszty leczenia trwałych następstw nie leczonej lub nieskutecznie leczonej toksoplazmozy będą wyższe niż koszty refundacji leku.*
- *Kwota refundacji nie będzie duża - do kilkuset terapii rocznie.*
- *Cena obecnie wróciła do niższych wartości, wynosi poniżej 100 PLN za opakowanie, stąd minimalny wpływ na budżet płatnika.*

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 raportu nr: OT.4211.12.2024 „Daraprim (pirymetamina) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV”; data ukończenia: 25 lipca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone kolorem czarnym informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 z późn. zm) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 116/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną walgancyklowir w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce

Produktu Leczniczego tj. zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną walgancyklowir we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie;*
- *zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie.*

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości kilkakrotnie pozytywnie opiniowała zasadność refundacji leków zawierających walgancyklowir w ww. wskazaniach pozarejestacyjnych. Ostatnia opinia Rady została wydana dnia 30 sierpnia 2021 r. (nr 126/2021).

Obecne opracowanie AOTMiT, stanowi aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii.

Odnaleziono cztery publikacje dotyczące leczenia zakażeń wirusem cytomegalii (CMV): 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy dot. zakażeń ludzkim wirusem cytomegalii (hCMV) obejmujących przewód pokarmowy u chorych po przeszczepie nerki (Zais 2023), 1 badanie RCT AURORA, podwójnie zaślepienie, porównujące maribawir z walgancyklowirem u pacjentów z pierwszym bezobjawowym zakażeniem CMV po przeszczepie komórek krwiotwórczych (HCT) (Papanicolaou 2024) i 2 przeglądy systematyczne (Silva Junior 2023 i Cho 2023), w których przedstawiono zdawkowe dane na temat leczenia zakażeń CMV po transplantacji narządów mięszkowych lub po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

W przeglądzie Zais 2023, do którego włączono opisy pojedynczych przypadków i serii przypadków (N=311), 6 pacjentów otrzymywało walgancyklowir w monoterapii, a 18 pacjentów walgancyklowir i gancyklowir podawane sekwencyjnie. Czas leczenia walgancyklowirem wynosił 21-30 dni. Remisja wystąpiła u 5 leczonych walgancyklowirem i 17 leczonych kombinacją walgancyklowiru i gancyklowiru. Nawrót odnotowano u 1 pacjenta leczonego walgancyklowirem i 2. leczonych walgancyklowirem i gancyklowirem.

W badaniu RCT Aurora, porównującym maribawir (N=273) z walgancyklowirem (N=274) mediana czasu trwania badania wynosiła 141 dni w każdej grupie leczonej. W 8 tyg. badania 77,4% i 69,6% pacjentów w grupach walgancyklowiru i maribawiru osiągnęło potwierdzone ustąpienie wiremii CMV. W 16. tygodniu 48,5% i 52,7% leczonych odpowiednio walgancyklowirem utrzymało eliminację wiremii CMV bez choroby inwazyjnej tkanek. W przypadku walgancyklowiru u większej liczby pacjentów wystąpiła neutropenia (52,9% vs. 16,1%) lub przerwano leczenie z powodu TEAE (41,2% vs. 27,8%). Przerwania leczenia były spowodowane głównie neutropenią (walgancyklowir, 17,5%; maribawir, 4,0%). Zgony ogółem odnotowano odpowiednio u 10,6% i 13,6% leczonych walgancyklowirem i maribawirem, a choroba narządowa rozwinęła się u odpowiednio 3,6% i 3,3% pacjentów.

Zgodnie z wynikami przeglądu Silva-Junior 2023, konwencjonalne metody leczenia pierwszej linii zakażenia/choroby CMV u chorych po przeszczepach narządów mięszkowych obejmowały dożylny gancyklowir lub doustny walgancyklowir. Na podstawie przeglądu Cho 2023, podobne wyniki uzyskano u pacjentów po HSCT.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań odnoszących się do leczenia zakażenia wirusem Epsteina-Barr u pacjentów po transplantacji narządów litych lub szpiku.

Według wytycznych, walgancyklowir zalecany jest w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży, u których rozwinęło się zakażenie lub choroba CMV po przeszczepieniu narządów mięszkowych, a także u osób z podejrzeniem oporności na gancyklowir (BTS 2022). W żadnych z odnalezionych obecnie wytycznych dotyczących leczenia zakażeń wirusem Epsteina-Barr nie odniesiono się do możliwości zastosowania walgancyklowiru.

Podsumowując, aktualizacja danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych, nie zawiera danych, które mogłyby stanowić podstawę zmiany dotychczasowego wniosku.

Biorąc pod uwagę powyższe, Rada uznaje za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych zawierających walgancyklowir w omawianych 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 opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr OT.422.1.28.2024 „Walgancyklowir we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 26 lipca 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 117/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxazosinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia

Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną doxazosinum (1 mg, 2 mg) we wskazaniu pozarejestacyjnym:

- *przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.*

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną doxazosinum (1 mg, 2 mg) we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia;*
- *nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia.*

Uzasadnienie

Przedmiotem wniosku jest ocena zasadności dalszego finansowania doksazosyny we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label): przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia. W opinii z roku 2018 (321/2018) Rada Przejrzystości uznała finansowanie doksazosyny za niezasadne w pierwszym ze wskazań, a zasadne w dwóch pozostałych. W opinii z roku 2021 (125/2021) Rada Przejrzystości uznała finansowanie doksazosyny za zasadne we wszystkich ww. wskazaniach.

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, zarówno we wskazaniu przewlekła choroba nerek do 18 roku życia, jak i we wskazaniu neurogenna lub nieneurogenna dysfunkcja pęcherza do 18 roku życia. Również w opracowaniu z 2021 nie odnaleziono takich dowodów naukowych.

W przypadku przewlekłej choroby nerek (PChN) nie odnaleziono wytycznych opublikowanych od 2021 r., w których sformułowano zalecenia odnośnie do stosowania doksazosyny.

W odnalezionych wytycznych dotyczących neurogennej/nieneurogennej dysfunkcji pęcherza opublikowanych od 2021 r. nie sformułowano zaleceń odnośnie do stosowania doksazosyny. Wytyczne EAU 2024 wskazują jedynie, że leki należące do grupy antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych (w tym doksazosyna i chlorowodorek tamsulosyny) mogą ułatwiać opróżnianie pęcherza u dzieci z pęcherzem neurogennym.

Główne argumenty decyzji:

- *Brak dowodów naukowych na skuteczność doksazosyny w przewlekłej chorobie nerek u dzieci do 18 roku życia,*
- *wytyczne międzynarodowe dot. stosowania doksazosyny w dysfunkcji pęcherza.*

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 nr: OT.422.1.27.2024 „Doxazosinum we wskazaniach innych niż określone w ChPL: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia”; data ukończenia: 25.07.2024 r., stanowiącego aneks do opracowania nr: OT.4221.15.2021.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 118/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
doxazosinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego, tj. przewlekła choroba nerek u dzieci do 18
roku życia

Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną doxazosinum (4 mg) we wskazaniu pozarejestacyjnym: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Przedmiotem wniosku jest ocena zasadności dalszego finansowania doksazosyny we wskazaniu pozarejestacyjnym (off-label): przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia. W opinii z roku 2018 (321/2018) Rada Przejrzystości uznała finansowanie doksazosyny za niezasadne w ww. wskazaniu. W opinii z roku 2021 (125/2021) Rada Przejrzystości uznała finansowanie doksazosyny za zasadne we wskazaniu przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu we wskazaniu przewlekła choroba nerek do 18 roku życia. Również w opracowaniu z 2021 nie odnaleziono takich dowodów naukowych.

Nie odnaleziono również wytycznych opublikowanych od 2021 r., w których sformułowano zalecenia odnośnie do stosowania doksazosyny w przewlekłej chorobie nerek.

Główne argumenty decyzji:

- *Brak dowodów naukowych na skuteczność doksazosyny w ww. wskazaniu,*
- *brak wytycznych odnośnie do stosowania doksazosyny w przewlekłej chorobie nerek.*

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 nr: OT.422.1.27.2024 „Doxazosinum we wskazaniach innych niż określone w ChPL: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia”; data ukończenia: 25.07.2024 r., stanowiącego aneks do opracowania nr: OT.4221.15.2021.