



BP.401.39.2024.BW

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 43/2024
w dniu 14 października 2024 roku**

Maciej Karaszewski otworzył posiedzenie o godzinie 10:02.

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

1. Anna Czerniecka-Kubicka
2. Katarzyna Galas
3. Paweł Grzesiewski
4. Roman Junik
5. Maciej Karaszewski
6. Marcin Lipowski
7. Zbigniew Siudak
8. Anna Socha-Banasiak
9. Aleksandra Zasada

Nieobecni członkowie Rady:

1. Marcin Kołakowski

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 zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczanie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PlGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczanie alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczanie estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej”.

6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Jemperli (dostarlimabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Citrulline 200, Citrulline 1000, L-Citrulline we wskazaniu: deficyt transkarbamylazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program profilaktyki cukrzycy typu 2 oraz chorób układu sercowo-naczyniowego dla mieszkańców gminy Połczyn-Zdrój na lata 2025-2029.
9. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej Propafenonum we wskazaniach: nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca – profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.
10. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej Mycophenolas mofetil we wskazaniach: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny; rogówki; tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna.
11. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej Metoprololum we wskazaniu: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia.
12. Zakończenie posiedzenia.

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

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

Ad 2. Analityk Agencji omówił główne informacje z raportu w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej jako świadczenia gwarantowanego.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Czerniecka-Kubicka.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Maciej Karaszewski i Anna Czerniecka-Kubicka.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad. 3. Anna Czerniecka-Kubicka przedstawiła projekt stanowiska „Oznaczanie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej”.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Maciej Karaszewski, Anna Czerniecka-Kubicka i Maciej Lipowski.

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

Ad 4. Analitik Agencji przedstawił główne dane z raportu w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczenie alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej”.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Socha-Banasiak.

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

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Anna Socha-Banasiak przedstawiła projekt stanowiska „Oznaczenie estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej”.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczył Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analitik Agencji zaprezentował główne informacje z raportu Jemperli (dostarlimabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”

We wstępnej dyskusji udział wziął Maciej Karaszewski.

Projekt stanowiska Rady dla produktu leczniczego Jemperli przedstawił Marcin Lipowski.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Maciej Karaszewski i Maciej Lipowski.

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

Ad 7. Analitik Agencji zaprezentował kluczowe dane dot. produktu leczniczego leczniczego Citrulline 200, Citrulline 1000, L-Citrulline we wskazaniu: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka, a projekt stanowiska przedstawił Roman Junik.

W dyskusji Rady głos zabrali: Maciej Karaszewski i Roman Junik.

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

Ad 8. Analitik Agencji omówił program polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego dot. cukrzycy typu 2 oraz chorób układu sercowo-naczyniowego dla mieszkańców gminy Połczyn-Zdrój na lata 2025-2029.

Projekt opinii Rady przedstawiła Katarzyna Galas.

W dyskusji udział wzięli: Anna Socha-Banasiak, Maciej Karaszewski i Rman Junik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za” i 1 głosem “przeciw” uchwaliła pozytywną opinię w sprawie (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad. 9. Aleksandra Zasada przedstawiła projekt opinii dotyczący kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej propafenonum.

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

Ad. 10. Projekt opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil przedstawił Zbigniew Siudak.

W dyskusji Rady, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, uczestniczyli: Maciej Karaszewski i Zbigniew Siudak.

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

Ad. 11. Projekt opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną metoprololum przedstawił Paweł Grzesiewski.

W dyskusji Rady, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, uczestniczyli: Maciej Karaszewski i Paweł Grzesiewski.

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

Ad. 12. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:13.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 104/2024 z dnia 14 października 2024 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej
diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego w programie badań prenatalnych u kobiet z pośrednim ryzykiem aneuploidii płodu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem oceny jest zasadność zakwalifikowania badania w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej, tj. badania wolnego DNA płodowego (cffDNA, ang. cell-free fetal DNA) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie badań prenatalnych (PBP).

Zgodnie z opisem zawartym w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) - badanie wolnego DNA płodowego pozwala w sposób nieinwazyjny (materiał stanowi krew kobiety ciężarnej) ocenić ryzyko występowania u płodu trisomii (21, 13 i 18) oraz zaburzeń liczbowych w zakresie chromosomów płciowych. Badanie byłoby wykonywane u kobiet w ciąży z grupy pośredniego ryzyka aneuploidii na podstawie testu złożonego. Ocenianą technologią jest badanie cffDNA wykonywane u kobiet z pośrednim ryzykiem wystąpienia aneuploidii w zakresie od 1:300 do 1:1 000. Badanie cffDNA stosowane byłoby jako test dodatkowy (add-on) u kobiet z pośrednim ryzykiem aneuploidii na podstawie testu złożonego (USG + PAPP-A + fβ-hCG).

Dowody naukowe

Do najczęściej występujących wad genetycznych należy: zespół Downa (trisomia chromosomu 21), zespół Edwardsa (trisomia chromosomu 18) i zespół Patau (trisomia chromosomu 13). Aneuploidie chromosomów płciowych to trisomie chromosomów płci: XXX, XXY, XYY lub brak jednego chromosomu w diploidalnym zestawie chromosomów płciowych, nazywany monosomią (obecny jeden chromosom X).

Częstość występowania liczbowych aberracji chromosomowych (w większości aneuploidii) u żywo urodzonych noworodków wynosi około 0,2%. W trakcie trwania całej ciąży częstość ta sięga nawet 5%. Aneuploidie mogą dotyczyć wszystkich chromosomów, jednak u żywo urodzonych dzieci stwierdzone są prawie wyłącznie trisomie chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz monosomia chromosomu X. Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią 21 wynosi 1:800, trisomią 18 - 1:6 000, trisomią 13 - 1:10 000, trisomią chromosomów płci 1:500, monosomią chromosomu X 1:2 500 dziewczynek. Według danych zagranicznych średnie ryzyka populacyjne wynoszą: trisomia 21 1:800, trisomia 18 - 1:7 500, trisomia 13 1:150 000, monosomia chromosomu X - 1:5 000, trisomia X - 1:1 000, XXY - 1:1 000, XYY - 1:1 000. Chorobowość w Polsce dotycząca aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y wynosi 10,95/10 000 urodzeń (2018 r., dane EUROCAT). Częstość występowania aberracji chromosomowych w krajach objętych FM-EUROCAT w latach 1998–2008 wynosiła 34,8/10 000 urodzeń. Według Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych aberracje chromosomowe stanowiły 9,7% wad (dane z lat 1998-2008 z 11 województw). Wśród zgłoszonych do rejestru zespołów aberracji chromosomowych 86,8% stanowił zespół Downa, 7,4% zespół Edwardsa, 2,9% zespół Turnera, 2,3% zespół Patau, a 0,7% zespół Klinefeltera (raport WS.430.4.2018).

Do zalecanych badań przesiewowych w kierunku wykrycia wad genetycznych należą test złożony oraz test cffDNA. Test złożony jest finansowany w ramach programu badań prenatalnych i obejmuje wykonanie USG płodu pomiędzy 11. a 14. tyg. ciąży oraz testów PAPP-A i free-β-HCG. Jeśli ryzyko wystąpienia wad genetycznych obliczone na podstawie testu złożonego wynosi pomiędzy 1:300 a 1:1 000 (tj. ryzyko pośrednie) należy zaproponować alternatywnie badania cffDNA lub badania genetyczne materiału uzyskanego poprzez procedury inwazyjne realizowane w ramach programu badań prenatalnych.

Badanie cffDNA jest badaniem nieinwazyjnym, które nie jest refundowane i koszt wykonania badania ponosi pacjent (PTGiP i PTGC 2022).

Ocena cffDNA w krwiobiegu matki jest badaniem oceniającym ryzyko wystąpienia u płodu wybranych zespołów genetycznych. Zazwyczaj dotyczy ono trzech najczęstszych trisomii - chromosomów 21, 18 i 13. Badanie cffDNA umożliwia również ocenę chromosomów płci, a także - w wybranych sytuacjach klinicznych - identyfikację chorób jednogenowych. Na rynku dostępne są ponadto testy rozszerzone m.in. o ocenę ryzyka wystąpienia u płodu wybranych zespołów mikrodelecyjnych. Badania genetyczne z wykorzystaniem cffDNA oceniają ryzyko wystąpienia u płodu konkretnego zespołu genetycznego; są to więc testy przesiewowe, które nie stawiają rozpoznania. Wyniki nieprawidłowe powinny być zweryfikowane za pomocą badania

diagnostycznego, polegającego na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną (Moczulska 2016).

Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny z metaanalizą (Rose 2022). Wyniki wskazują na wysoką czułość i swoistość badania cffDNA w kierunku wykrycia trisomii 21 zarówno w przypadku ciąż pojedynczych, jak i bliźniaczych, trisomii 18 w przypadku ciąż pojedynczych, a także w wykrywaniu aneuploidii chromosomów płciowych w populacji ogólnej. Czუłość wykrycia trisomii T21 i T18 dla ciąż pojedynczych wyniosła niemal 99% natomiast w przypadku trisomii T13 wyniosła prawie 93%, a w ciążach bliźniaczych wahała się od 80% (T13) do ponad 98% (T21). Swoistość badania cffDNA w odniesieniu do wykrycia trisomii T21, T18 i T13 wyniosła prawie 100% zarówno w ciążach pojedynczych, jak i bliźniaczych. W przypadku aneuploidii chromosomów płciowych czułość i swoistość testu cffDNA wyniosły ponad 99%.

Oceniana technologia, pod kątem jej włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych, jest badaniem wolnego płodowego DNA (cffDNA) w krwiobiegu matki, które jest nieinwazyjnym badaniem przesiewowym, pozwalającym ocenić m.in. ryzyko wystąpienia u płodu wybranych zespołów genetycznych, głównie trisomii chromosomów 21, 18 i 13 oraz zaburzeń liczbowych w zakresie chromosomów płciowych. W przypadku wyniku nieprawidłowego konieczne jest jego potwierdzenie za pomocą inwazyjnego badania diagnostycznego. Badanie cffDNA stosowane byłoby jako test dodatkowy (add-on) u kobiet z pośrednim ryzykiem aneuploidii na podstawie testu złożonego (USG + PAPP-A + fβ-hCG). Dostępna technologia - „test złożony” stosowany w celu określenia ryzyka aneuploidii chromosomów u płodu obejmujący USG płodu, test PAPP-A oraz badanie poziomu gonadotropiny kosmówkowej – wolnej podjednostki beta, jest podstawą do wyznaczenia populacji docelowej, u której miałyby być stosowane badanie cffDNA.

Aktualnie brak jest technologii alternatywnych wobec testu cffDNA wykonywanego u kobiet w ciąży z grupy pośredniego ryzyka aneuploidii określanego na podstawie testu złożonego, które byłyby finansowane ze środków publicznych.

Według wytycznych wszystkie ciężarne powinny mieć dostęp do badań przesiewowych w kierunku chorób genetycznych płodu (ACOG 2024, PTGiP i PTGC 2022, RANZCOG 2021). Zaleca się wykonanie każdej ciężarnej testu złożonego obejmującego USG i test podwójny (tj. PAPP-A + fβhCG; PTGiP i PTGC 2022, ACOG 2024, RANZCOG 2021) oraz badania cffDNA (ACOG 2024, ACMG 2023, RANZCOG 2021). Ciężarnym ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia chorób genetycznych płodu należy zaproponować cffDNA jako badanie drugiego rzutu (RANZCOG 2021, ISPD 2023).

Według polskich wytycznych test należy zaproponować w przypadku, kiedy wynik testu złożonego wskazuje na pośrednie ryzyko najczęstszych aneuploidii płodu

(ryzyko pomiędzy 1:300 a 1:1 000), natomiast w przedziale ryzyka 1:100 do 1:300 uzasadniona jest alternatywna propozycja przeprowadzenia badania cffDNA lub diagnostyki inwazyjnej (PTGiP i PTGC 2022). cffDNA może być wykonywane również jako test przesiewowy pierwszego rzutu w kierunku nieprawidłowości chromosomowych płodu w ciąży pojedynczej (ACOG 2024, ACMG 2023, ISPD 2023, PTGiP i PTGC 2022). W przypadku ciąż bliźniaczych część wytycznych zaleca oznaczenie cffDNA (ACOG 2024, ACMG 2023, RANZCOG 2021), natomiast w ciążach wyższego rzędu badanie to nie jest rekomendowane (RANZCOG 2021, ISPD 2020).

W opinii Eksperta - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie perinatologii wskazano na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu badań przesiewowych świadczenia w postaci badania cffDNA dla kobiet w ciąży, u których na podstawie testu złożonego (USG, PAPP-A, β HCG) stwierdza się pośrednie ryzyko aneuploidii płodu w zakresie od 1:300 do 1:1 000.

Problem ekonomiczny

W Raporcie przedstawionym przez AOTMiT - nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wykonywania oznaczenia cffDNA u ciężarnych, u których na podstawie testu złożonego uzyskano wynik wskazujący na pośrednie ryzyko aneuploidii płodu (ryzyko pośrednie wg KŚOZ od 1:300 do 1:1 000).

Oszacowanie kosztów przeprowadzono w oparciu o wielkość populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych historycznych GUS oraz raportu NIK.

Przyjęto trzy warianty nowego scenariusza dla każdego z ocenianych badań, w zależności od zgłaszalności kobiet do Programu badań prenatalnych (dalej: PBP), tj. zgłaszalności na poziomie 36%, 70% oraz 100%. Założono, że badanie cffDNA zostanie wykonane u 20% kobiet uczestniczących w PBP (grupa pośredniego ryzyka aneuploidii na podstawie testu złożonego).

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do PBP badania cffDNA jako testu przesiewowego w ocenie ryzyka występowania aneuploidii (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:

- w pierwszym roku prognozy od ok. 37,4 mln PLN do ok. 232,2 mln PLN,
- w drugim roku prognozy od ok. 33,8 mln PLN do ok. 209,2 mln PLN.

Główne argumenty decyzji

- Udokumentowana naukowo skuteczność.
- Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie badania cffDNA jako badania przesiewowego w kierunku aneuploidii.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 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), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.420.10.2024 „• Badanie wolnego DNA płodowego (cell-free fetal DNA, cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej • Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej”; data ukończenia: 09.10.2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 105/2024 z dnia 14 października 2024 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor,
PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia
gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego w programie badań prenatalnych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem oceny jest zasadność zakwalifikowania badania w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej, tj. oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF).

Dodanie oznaczenia PIGF, które byłoby wykonywane u wszystkich kobiet w ciąży w przypadku predykcji stanu przedrzucawkowego i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu, ma na celu poprawę skuteczności badań nieinwazyjnych do wyodrębnienia kobiet będących w grupie ryzyka wystąpienia tych patologii i wdrożenia u nich skutecznych działań profilaktycznych.

Jednym z rozważanych aspektów wykorzystania oznaczenia PIGF w diagnostyce prenatalnej jest włączenie go do algorytmu oceny ryzyka wystąpienia trisomii lub alternatywnie do badania PAPP-A w teście złożonym (USG + PAPP-A + fβ-hCG) u kobiet ciężarnych w ocenie ryzyka trisomii płodu.

Kolejnym zastosowaniem oznaczenia poziomu PIGF jest włączenie go do algorytmu oceny ryzyka wystąpienia preeklampsji i ograniczenia wzrastania płodu (FGR, ang. fetal growth restriction).

Dowody naukowe

Łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF) należy do rodziny naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu VEGF (ang. vascular endothelial growth factor). PIGF jest markerem biochemicznym wykorzystywanym w diagnostyce prenatalnej m.in. jako jedna ze składowych indywidualnej oceny ryzyka trisomii (alternatywnie do białka PAPP-A lub jako uzupełnienie testu podwójnego) lub jedna ze

składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania w przebiegu ciąży (KŚOZ). Stężenie PIGF jest niższe w surowicy kobiet z preeklampsją. Niedobór PIGF wynika ze zmniejszenia jego ekspresji, jak i z faktu jego wiązania się z receptorem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna typu 1, FLT-1, którego poziom w preeklampsji jest podwyższony (Jurewicz 2018). W diagnostyce preeklampsji wykorzystuje się także parametr sFlt-1/PIGF (oceniony pomiędzy 20. a 35. tygodniem ciąży) oraz wiele innych wskaźników biochemicznych, których poziomy różni się u kobiet zdrowych i tych z preeklampsją (Prejbisz 2019). Badanie poziomu PIGF wymaga jedynie pobrania próbki krwi i jest bezpieczne zarówno dla kobiety, jak i rozwijającego się dziecka.

Komparatorem dla PIGF w ocenie ryzyka wystąpienia trisomii jest test złożony (wariant PIGF stosowanego alternatywnie) lub brak komparatora (wariant PIGF stosowanego add-on).

Analiza kliniczna oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo oznaczenia PIGF została przeprowadzona w oparciu o dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą Agrawal 2019 (ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego) oraz Alldred 2015 (ocena ryzyka wystąpienia zespołu Downa). Nie odnaleziono badań wtórnych dla pozostałych trisomii. Ze względu na brak publikacji dotyczących oznaczenia PIGF w ocenie ryzyka FGR do analizy dodatkowej włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Zhong 2015 (ocena ryzyka SGA – płód za mały do wieku ciążowego ang. small for gestational age), które częściowo się pokrywają.

Czułość oznaczenia PIGF w predykcji wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentek <14 tyg. ciąży wyniosła 50% (95%CI: 36%-64%), a swoistość 89% (95%CI: 85%-91%) (Agrawal 2019).

Bezpośrednie porównanie wykazało brak istotnej statystycznie poprawy czułości oceny ryzyka zespołu Downa w przypadku kombinacji czynników obejmujących wiek, PIGF, PAPP-A oraz wolne β hCG w porównaniu do wieku, testu PAPP-A i wolnego β hCG (Alldred 2015).

Przesiewowe oznaczanie PIGF w ocenie ryzyka SGA w pierwszym trymestrze ciąży charakteryzuje się niską dokładnością predykcyjną. Czułość oznaczenia stężenia PIGF w ocenie ryzyka SGA jest niska (Zhong 2015). Wyniki badania Zhong 2015 dotyczą wyłącznie oznaczenia PIGF i nie pozwalają ocenić trafności diagnostycznej screeningu opartego na oznaczeniu PIGF w połączeniu z wynikami innych badań, np. USG Doppler.

Do przeglądu systematycznego Alldred 2015, w którym analizowano dokładność markerów w surowicy w pierwszym trymestrze ciąży w celu wykrycia zespołu Downa włączono 2 badania pierwotne (Cowans 2010; Zaragoza 2009) oceniające trafność diagnostyczną oznaczenia PIGF.

W badaniu Zaragoza 2009 przedstawiono dane trafności diagnostycznej oznaczenia PIGF, gdzie czułość była znacząco niska i wynosiła 28% (95% CI: 19;38), natomiast swoistość 95% (95% CI: 93; 97).

W oparciu o dane z dwóch badań (Cowans 2010; Zaragoza 2009) oceniono potrójny test obejmujący poziom PIGF, PAPP-A, wolnego β hCG i wiek matki, którego czułość oszacowano na 76% (95% CI: 69; 82), a swoistość na 95% (95% CI: 93; 96) przy punkcie odcięcia 5% FPR (ang. 5% false positive rate).

Bezpośrednie porównanie czułości przy 5% FPR w przypadku kombinacji czynników obejmujących, wiek, PIGF, PAPP-A, wolne β hCG w porównaniu do wieku, testu PAPP-A i wolnego β hCG wyniósł 1,03 (95% CI: 0,91; 1,17) i nie był istotny statystycznie $p=0,61$. Nie stwierdzono poprawy czułości w przypadku dodania oznaczenia PIGF do testu złożonego.

W przypadku porównania pośredniego czułości przy 5% FPR wykazano, że potrójny test składający się z PIGF, PAPP-A, wolnego β hCG i wieku matki jest znacząco lepszy 1,12 (1,01;1,23) niż podwójny test składający się z PAPP-A, wolnego β hCG i wieku matki ($p = 0,024$).

W celu identyfikacji czynników ryzyka FGR i określenia, tych które wymagają wzmożonego nadzoru, powinno się poddać ocenie wszystkie kobiety ciężarne do 14. t. c. w ramach badań prenatalnych (RCOG 2024, FIGO 2021, PTGiP 2020). Polskie wytyczne rekomendują przeprowadzenie skriningu prenatalnego w ciąży pojedynczej z oceną dopplerowską przepływu krwi w tętnicach macicznych, średniego ciśnienia tętniczego oraz oznaczeniem PIGF (PTGiP 2020). Pozostałe wytyczne nie zalecają rutynowego pomiaru PIGF lub stosunku sFlt1\PIGF w przewidywaniu i diagnozie FGR (RCOG 2024, FIGO 2021).

W celu identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedzucawkowym wytyczne zalecają, aby u wszystkich kobiety między 11. a 13. t. c. przeprowadzić analizę czynników ogólnych związanych ze stanem zdrowia, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie dopplerowskie tętnicy macicznej oraz badanie poziomu PIGF (ISSHP 2021, ISUOG 2018).

Przedłożona opinia Eksperta - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie perinatologii wskazuje na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu badań przesiewowych oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu jako jednej ze składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia FGR, preeklampsji oraz trisomii (jako dodatkowe badania przesiewowe; add-on). W opinii wykazano brak zasadności objęcia finansowaniem dla stosowania badania PIGF jako badania alternatywnego dla testu PAPP-A.

Problem ekonomiczny

W ramach przeglądu systematycznego Agencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność i użyteczność kosztową badania PIGF wykonywanego celem oceny ryzyka wystąpienia stanu przedzucawkowego,

wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu lub trisomii płodu w populacji ogólnej kobiet ciężarnych.

Oszacowanie kosztów przeprowadzono w oparciu o wielkość populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych historycznych GUS oraz raportu NIK.

Przyjęto trzy warianty nowego scenariusza dla każdego z ocenianych badań, w zależności od zgłaszalności kobiet do Programu badań prenatalnych (dalej: PBP), tj. zgłaszalności na poziomie 36%, 70% oraz 100%.

Założono, że badanie PIGF zostanie wykonane u wszystkich kobiet w ciąży uczestniczących w PBP.

Wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do PBP badania PIGF jako uzupełnienie testu podwójnego, w celu indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii i/lub PE oraz FGR (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:

- w pierwszym roku prognozy od ok. 18,7 mln PLN do ok. 180,1 mln PLN,
- w drugim roku prognozy od ok. 16,9 mln PLN do ok. 162,3 mln PLN.

PIGF alternatywnie do białka PAPP-A w celu indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:

- w pierwszym roku prognozy w wariantach optymalnym i maksymalnym odpowiednio ok. 57,8 mln PLN; ok. 113,5 mln PLN,
- w drugim roku prognozy w wariantach optymalnym i maksymalnym odpowiednio ok. 52,1 mln PLN ok.; 102,2 mln PLN.

Główne argumenty decyzji

- Niska trafność diagnostyczna w przypadku oznaczenia PIGF w ocenie ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, SGA, zespołu Downa u pacjentek <14 t. c.
- Włączenie oznaczenia PIGF do Programu badań prenatalnych, jako uzupełnienie testu podwójnego, w zależności od zgłaszalności kobiet do Programu, będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego od ok. 19 mln PLN do ok. 180 mln PLN w pierwszym roku prognozy oraz od ok. 17 mln PLN do ok. 162 mln PLN w drugim roku prognozy.
- Brak wytycznych klinicznych, które odnosiłyby się do wykorzystania oznaczania poziomu PIGF w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii płodu.
- Wytyczne kliniczne nie zalecają rutynowego pomiaru PIGF w przewidywaniu i diagnozie FGR. Tylko dwie rekomendują wykonanie m.in. oznaczenia PIGF, celem identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedrzucawkowym.
- Brak rozwiązań refundacyjnych i organizacyjnych dotyczących stosowania badania PIGF, jako badania przesiewowego w kierunku oceny ryzyka

wystąpienia stanu przedrzucawkowego, FGR i oceny ryzyka trisomii w krajach europejskich.

Uwaga Rady:

Rada wskazuje na rozważenie możliwości finansowania oznaczenia poziomu PIGF w ramach AOS.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 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), z uwzględnieniem z uwzględnieniem opracowania nr: WS.420.10.2024 „• Badanie wolnego DNA płodowego (cell-free fetal DNA, cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej • Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej”; data ukończenia: 09.10.2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 106/2024 z dnia 14 października 2024 roku
w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczania alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej”
z wykazu świadczeń gwarantowanych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczania alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej” z wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach programu badań prenatalnych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Metody diagnostyki prenatalnej w wielu nieprawidłowościach pozwalają na wczesne postawienie rozpoznania, co jest istotne z punktu widzenia potencjalnego ich wpływu na dalszy przebieg ciąży, stan zdrowia kobiety ciężarnej, a nawet zagrożenia dla jej życia, przebieg porodu, zdrowie noworodka i dalsze losy dziecka. Oznaczanie alfa-fetoproteiny (AFP) jest elementem, tzw. testu potrójnego, który wykonuje się w II trymestrze ciąży w ramach nieinwazyjnych diagnostyki prenatalnej. W Programie badań prenatalnych, zgodnie z aktualnymi warunkami kwalifikacji, badania biochemiczne wykonuje się u kobiet pomiędzy 11. a 14. tygodniem ciąży. Uzasadnieniem do zaproponowanych zmian w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych jest niskie wykorzystanie oznaczeń testu potrójnego we współczesnej nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej oraz dostępność innych, bardziej efektywnych metod diagnostycznych, a co za tym idzie brak uzasadnienia do dalszego utrzymywania tego typu oznaczeń w Programie badań prenatalnych. Technologia aktualnie znajdująca się w koszyku świadczeń gwarantowanych jest test złożony, dostępny w Programie badań prenatalnych.

Dowody naukowe

Polskie wytyczne PTGiP i PTGC obecnie nie zalecają wykonywania testu potrójnego (AFP, estriolu i beta-hCG z krwi matki; wykonywanego w II trymestrze ciąży) oraz testu poczwórnego (AFP, estriol, wolna bhCG, inhibina A z krwi matki), wykonywanych w II trymestrze ciąży jako badań właściwych w ramach prenatalnych badań przesiewowych ze względu na niską czułość i wysoki odsetek

wyników fałszywie dodatnich. Zagraniczne wytyczne kliniczne (ACOG 2024, RCOG 2024, RANZCOG 2021) nie wykluczają możliwości zastosowania AFP i estriolu w ramach badań przesiewowych jako składowych testów prenatalnych lub w przypadku samego AFP - jako pojedynczego markera. Do badań przesiewowych rekomendowanych przez PTGiP oraz PTGC należą test złożony oraz cffDNA(NIPT).

Według opinii eksperta klinicznego zasadne jest usunięcie wnioskowanej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych (zmiana ta nie wpłynie na zmniejszenie wskaźników wykrywalności aneuploidii). Przeprowadzona analiza skuteczności, w porównaniach pośrednich, wskazuje na niższą skuteczność testu potrójnego (AFP, estriolu i beta-hCG) względem testu podwójnego (PAPP-A, bhCG) w zakresie wykrywania trisomii chromosomu 13, i Zespołu Turnera oraz względem cffDNA/NIPT w zakresie trisomii chromosomu 13, trisomii chromosomu 18 i Zespołu Turnera. Test potrójny wykazuje niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego oraz testu podwójnego+AFP w wykrywaniu Zespołu Downa. Pomiar samego AFP oraz samego estriolu (uE3), tj. pojedynczych markerów, w połączeniu z wiekiem matki lub bez oraz AFP+uE3 z wiekiem matki wykazują niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego, podwójnego+AFP i potrójnego, z wiekiem matki, w wykrywaniu Zespołu Downa (trisomia 21). Obowiązujące w Programie badań prenatalnych kryteria, które określają tygodnie ciąży, w jakich można przeprowadzać badania biochemiczne (tj. 11-14 t.c.), uniemożliwiają wykonanie testu potrójnego (AFP, estriol, beta-hCG) w terminie zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej (15-20 t.c.).

Problem ekonomiczny

Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych badań związanych z oznaczaniem AFP u kobiet ciężarnych w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej będzie miało przełożenie na ograniczenie wydatków płatnika publicznego (ok. 1,7 mln PLN/rok).

Główny argument decyzji

Brak istotnych danych naukowych popierających oznaczanie AFP w badaniach prenatalnych wobec możliwości wykonywania zalecanych testów alternatywnych (test złożony, cffDNA/NIPT).

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 pkt 1 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), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.421.1.2024 „Analiza zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych: • Oznaczania alfa-fetoproteiny z nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej • Oznaczenia estriolu z nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej”; data ukończenia: 09.10.2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 107/2024 z dnia 14 października 2024 roku
w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczenia
estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej” z wykazu
świadczeń gwarantowanych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczenia estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej” z wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach programu badań prenatalnych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Metody diagnostyki prenatalnej w wielu nieprawidłowościach pozwalają na wczesne postawienie rozpoznania, co jest istotne z punktu widzenia potencjalnego ich wpływu na dalszy przebieg ciąży, stan zdrowia kobiety ciężarnej, a nawet zagrożenia dla jej życia, przebieg porodu, zdrowie noworodka i dalsze losy dziecka. Oznaczanie estriolu jest elementem, tzw. testu potrójnego, który wykonuje się w II trymestrze ciąży w ramach nieinwazyjnych diagnostyki prenatalnej. W Programie badań prenatalnych, zgodnie z aktualnymi warunkami kwalifikacji, badania biochemiczne wykonuje się u kobiet pomiędzy 11. a 14. tygodniem ciąży. Uzasadnieniem do zaproponowanych zmian w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych jest niskie wykorzystanie oznaczeń testu potrójnego we współczesnej nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej oraz dostępność innych, bardziej efektywnych metod diagnostycznych, a co za tym idzie brak uzasadnienia do dalszego utrzymywania tego typu oznaczeń w Programie badań prenatalnych. Technologia aktualnie znajdująca się w koszyku świadczeń gwarantowanych jest test złożony, dostępny w Programie badań prenatalnych.

Dowody naukowe

Polskie wytyczne PTGiP i PTGC obecnie nie zalecają wykonywania testu potrójnego (AFP, estriolu i beta-hCG z krwi matki; wykonywanego w II trymestrze ciąży) oraz testu poczwórnego (AFP, estriol, wolna bhCG, inhibina A z krwi matki), wykonywanych w II trymestrze ciąży jako badań właściwych w ramach prenatalnych badań przesiewowych ze względu na niską czułość i wysoki odsetek

wyników fałszywie dodatnich. Zagraniczne wytyczne kliniczne (ACOG 2024, RCOG 2024, RANZCOG 2021) nie wykluczają możliwości zastosowania AFP i estriolu w ramach badań przesiewowych jako składowych testów prenatalnych lub w przypadku samego AFP - jako pojedynczego markera. Do badań przesiewowych rekomendowanych przez PTGiP oraz PTGC należą test złożony oraz cffDNA(NIPT).

Według opinii eksperta klinicznego zasadne jest usunięcie wnioskowanej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych (zmiana ta nie wpłynie na zmniejszenie wskaźników wykrywalności aneuploidii). Przeprowadzona analiza skuteczności, w porównaniach pośrednich, wskazuje na niższą skuteczność testu potrójnego (AFP, estriolu i beta-hCG) względem testu podwójnego (PAPP-A, bhCG) w zakresie wykrywania trisomii chromosomu 13, i Zespołu Turnera oraz względem cffDNA/NIPT w zakresie trisomii chromosomu 13, trisomii chromosomu 18 i Zespołu Turnera. Test potrójny wykazuje niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego oraz testu podwójnego+AFP w wykrywaniu Zespołu Downa. Pomiar samego AFP oraz samego estriolu (uE3), tj. pojedynczych markerów, w połączeniu z wiekiem matki lub bez oraz AFP+uE3 z wiekiem matki wykazują niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego, podwójnego+AFP i potrójnego, z wiekiem matki, w wykrywaniu Zespołu Downa (trisomia 21). Obowiązujące w Programie badań prenatalnych kryteria, które określają tygodnie ciąży, w jakich można przeprowadzać badania biochemiczne (tj. 11-14 t.c.), uniemożliwiają wykonanie testu potrójnego (AFP, estriol, beta-hCG) w terminie zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej (15-20 t.c.).

Problem ekonomiczny

Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych badań związanych z oznaczaniem estriolu u kobiet ciężarnych w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej będzie miało przełożenie na ograniczenie wydatków płatnika publicznego (ok. 110 tys. PLN/rok).

Główny argument decyzji

Brak istotnych danych naukowych popierających oznaczanie estriolu w badaniach prenatalnych wobec możliwości wykonywania zalecanych testów alternatywnych (test złożony, cffDNA/NIPT).

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 pkt 1 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), z uwzględnieniem nr: WS.421.1.2024 „Analiza zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych: • Oznaczenia alfa-fetoproteiny z nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej • Oznaczenia estriolu z nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej”; data ukończenia: 09.10.2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 108/2024 z dnia 14 października 2024 roku
w sprawie oceny leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperli (dostarlimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991449872, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod następującymi warunkami:

- RSS powinien zostać pogłębiony o zapisy ustalone dla leku Jemperli w ramach dotychczasowego finansowania w programie lekowym B.148,*
- ze względu na niepewność oszacowania populacji RSS powinien być uzupełniony o mechanizm typu CAP.*

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak endometrium (ICD-10: C54) jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. Z powodu wczesnych objawów powodowanych przez raka endometrium większość przypadków choroby wykrywa się wcześniej i szanse wyleczenia są duże (80–90% przeżyć 5-letnich). W przypadku zaawansowanych postaci choroby rokowanie jest gorsze i udaje się wyleczyć 30–50% chorych.

Dostarlimab (DOS) – substancja czynna produktu Jemperli - jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) izotypu IgG4, które nasila odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym przeciwnowotworowe reakcje immunologiczne, poprzez hamowanie wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1. Produkt Jemperli jest podawany drogą infuzji dożylniej. Lek ten został zarejestrowany przez EMA dnia 21 kwietnia 2021 r. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego.

Obecnie lek Jemperli stosowany w monoterapii podlega finansowaniu w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium

z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego pochodną platyny.

Obecna ocena dotyczy rozszerzenia programu lekowego B.148. poprzez objęcie refundacją produktu Jemperli w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem o populację dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, nieleczonych uprzednio systemowo (I linia leczenia systemowego). W opinii ekspertów klinicznych, populacja pacjentek, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, mogłaby liczyć od 400 do 600 osób rocznie.

Produkt Jemperli nie był dotychczas przedmiotem opinii Rady Przejrzystości we wnioskowanym wskazaniu, ale podlegał ocenie uzyskując pozytywne stanowisko Rady we wskazaniu obecnie finansowanym.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, od dnia 1 października 2024 r. obowiązują nowe zapisy programu lekowego B.148, który nie wprowadza zmian dotyczących ocenianego wskazania (I linii leczenia systemowego) określanego zapisami projektu programu dołączonego do zlecenia MZ.

Dowody naukowe

Jako technologię alternatywną wskazano chemioterapię z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu (CAR/PAC), która jest standardem leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego (pierwszy nawrót) raka endometrium (PTGO 2023, NCCN 2024, SITC 2023).

Do przeglądu systematycznego włączono jedno pierwotne RCT (RUBY), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DOS podawanego w schemacie z CAR/PAC względem PLC podawanego z CAR/PAC. Populacja badania RUBY była szersza niż populacja docelowa, dlatego analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o podgrupę pacjentek z dMMR/MSI-H (N = 118). Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wstępne wyniki badania RUBY (mediana okresu obserwacji = 24,8 mies.) i uzupełniono o wyniki drugiej analizy okresowej (data odcięcia: 22.09.2023 r.), mediana okresu obserwacji wyniosła 37,2 mies.

Pierwszorzędowymi punktami oceny skuteczności były: 1) przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentek z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (EC) dMMR/MSI-H oraz u wszystkich pacjentek (całkowita pop. ITT) z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC oraz 2) przeżycie całkowite (OS) u wszystkich pacjentek (całkowita pop. ITT) z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC. Wykazano istotne statystycznie (IS) wydłużenie PFS w grupie leczonej DOS u chorych z dMMR/MSI-H w porównaniu z PLC, po 24,8 mies. obserwacji (HR=0,28 [0,16; 0,50]).

W przypadku OS, mediana OS nie została osiągnięta w obu ramionach badania w pierwszej analizie okresowej. Ryzyko zgonu chorego we wnioskowanej populacji było mniejsze o ok. 70% w przypadku DOS w porównaniu do PLC, po 24,8 mies. obserwacji, jednak uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie, ponieważ nie przeprowadzono testowania hipotez dla całkowitego przeżycia w populacji dMMR/MSI-H. W dłuższym okresie obserwacji (mediana: 37,2 mies.) również zaobserwowano wydłużenie OS w grupie DOS vs PLC w populacji wnioskowanej (dojrzałość danych z zakresu OS wyniosła 40%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji dMMR/MSI-H (mediana okr. obserwacji: 24,8 mies.) wskazują na brak różnic IS odnośnie częstości wystąpienia AE ogółem / ≥ 3 . stopnia/ 3. stopnia związanych z leczeniem / prowadzących do przerwania leczenia / SAE / prowadzących do zgonu. AE prowadzące do zmiany dawkowania wystąpiły tylko w grupie badanej u 35% pacjentów. Odnotowano 3 zgony związane z AE w grupie leczonej DOS, w grupie PLC nie było zgonów.

Analizę kliniczną cechującą ograniczenia: w badaniu RUBY podgrupa pacjentek z populacji wnioskowanej wyniosła 118 chorych, ponadto brak długoterminowych danych dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa DOS, z uwagi na niedawną rejestrację leku w ocenianym wskazaniu (2023 r.).

W wytycznych praktyki klinicznej zalecanym schematem pierwszej linii leczenia systemowego EC jest chemioterapia z zastosowaniem CAR i PAC (PTGO 2023, NCCN 2024, SITC 2023). Według NCCN 2024 preferowaną opcję leczenia I. linii u pacjentek w III i IV stadium zaawansowania EC oraz w I. linii leczenia choroby nawrotowej stanowi również terapia skojarzona: CAR/PAC/dostarlimab lub CAR/PAC/pembrolizumab. NCCN nie warunkują zastosowania skojarzenia dostarlimab/chemioterapia obecnością dMMR/MSI-H.

Rekomendacje SITC 2023 wskazują, że inhibitory PD-1, tj. dostarlimab lub pembrolizumab, w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem wykazały istotną statystycznie i znaczącą klinicznie korzyść w odniesieniu do PFS w porównaniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonego EC w stadium III lub IV lub pierwszego nawrotu (po wcześniejszej chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej). Zaobserwowana korzyść była niezależna od statusu MMR.

Problem ekonomiczny

Zastosowanie leku Jemperli w schemacie z CAR/PAC w miejsce chemioterapii standardowej (schemat CAR/PAC) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość ICUR znajduje się poniżej ustawowego progu opłacalności. W przypadku objęcia refundacją produktu Jemperli w ramach programu lekowego B.148 nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w pierwszym roku oraz o ok. [redacted] w drugim roku refundacji, [redacted]

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet są niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej, tzn. niepewnością obarczone są m.in. założenia dotyczące odsetka pacjentek, u których wykonywana będzie diagnostyka na obecność dMMR/MSI-H. Częstość wykonywania badań diagnostycznych dMMR/MSI H jest jednym z kluczowych parametrów determinującym wielkość populacji docelowej.

Zdaniem ekspertów klinicznych, obecnie badania molekularne w kierunku dMMR/MSI-H u pacjentek z rakiem endometrium wykonuje się u 25-40% z nich. Wskazano, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej odsetek ten powinien rosnąć, a docelowo badane powinny być wszystkie pacjentki z EC w celu zaplanowania najlepszej strategii leczenia.

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną (ZIN 2024) oraz 4 pozytywne warunkowo (SMC 2024, NICE 2023, CADTH 2024, PBAC 2023). Ponadto, francuska HAS wydała zezwolenie na wczesny dostęp do terapii dostarlimabem w skojarzeniu ze związkami platyny u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym EC, które kwalifikują się do leczenia systemowego, wskazując niezaspokojoną potrzebą zdrowotną oraz brak odpowiedniego leczenia w ocenianym wskazaniu, dla którego jak w przypadku skojarzenia DOS+CAR/PAC wykazano przewagę nad CAR/PAC w zakresie PFS, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Główne argumenty decyzji

- Niezaspokojona potrzeba medyczna.
- Korzystne wyniki uzyskane w badaniu RUBY.
- Pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych.

Uwaga Rady

Konieczne jest dalsze systematyczne monitorowanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii dostarlimabem.

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.423.1.42.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)«”; data ukończenia: 03.10.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 109/2024 z dnia 14 października 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Citrulline 200,
Citrulline 1000 oraz L-Citrulline we wskazaniach: deficyt
transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1,
lizynuryczna nietolerancja białka

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- *Citrulline 200, saszetki 4 g;*
- *Citrulline 1000, saszetki 4 g;*
- *L-Citrulline, proszek, puszka 100 g;*

we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Deficyt transkarbamyazy ornitynowej (OTCD) to wrodzona wada metaboliczna, powodująca zaburzenia cyklu mocznikowego. Enzym ten katalizuje reakcję przemiany fosforanu karbamoilu i ornityny w cytrulinę i fosforan, odpowiadając za konwersję toksycznego amoniaku w nietoksyczny mocznik. Deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (CPS1D) powoduje zaburzenia przekształcania amoniaku do fosforanu karbamoilu i w rezultacie hiperamonemię. Obserwuje się obniżone stężenie cytruliny i argininy. Lizynuryczna nietolerancja białka (LPI) również skutkuje hiperamonemią. Leczenie tych chorób wymaga różnego postępowania, m.in. ograniczenia podaży białka oraz stosuje się suplementację odżywczą aminokwasami L-cytruliną i/lub L-argininą.

W 2021 r. wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2021 i pozytywną Rekomendację Prezesa nr 3/2021. Dotyczyło to jednakże wyłącznie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia L-Citrulline proszek, puszka 100 g, zaś obecne zlecenie obejmuje dodatkowo produkty Citrulline 200, saszetki 4 g oraz Citrulline 1000, saszetki 4 g.

Dowody naukowe

Imbard 2023 u 79 chorych z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym deficytem transkarbamyazy ornitynowej (72,2%), syntazy karbamylofosforanu 1 (19%) leczonych cytruliną i/lub arginina stwierdził niższe stężenie amoniaku podczas epizodów dekompensacji jak i poza nimi u chorych leczonych cytruliną. Cytrulina jest prekursorem argininy i może być suplementem zamiast niej.

Posset 2023 u 52 chorych po przeszczepieniu wątroby nie stwierdził żadnych różnic pomiędzy leczonymi cytruliną/argininą n=18, a nieleczonymi n=36.

Również Aldrian 2024 u 24 chorych po przeszczepieniu wątroby nie stwierdził żadnych różnic między leczonymi n=18, a nieleczonymi n=6.

Wszystkie powyższe trzy badania miały charakter retrospektywny, wnioski opierały się na obserwacji klinicznej, a nie na randomizowanym badaniu klinicznym.

Dodatkowo Wang 2024, Olgac 2020 i Akyol 2022 opisali łącznie 3 chorych (czwarty nie przyjmował cytruliny) z lizynuryczną nietolerancją białka obserwując poprawę objawów.

Według opinii eksperta klinicznego pacjent jest chory przewlekle i jeśli nie zostanie poddany przeszczepowi wątroby, to będzie leczony przy użyciu preparatów cały czas.

Problem ekonomiczny

Koszt zależy od dawki, a ta od rozpoznania, objawów, wieku, masy ciała. Najwyższy roczny koszt przypadający na jednego pacjenta dotyczył chorych na deficyt syntazy karbamylofosforanu 1 (43,2 tys. zł, 2 chorych), następnie z niedoborem transkarbamyazy ornitynowej (14,3 tys. zł, Citrulline 1000 lub 4 tys., Citrulline 200, 30 chorych) i lizynurycznej nietolerancji białka (15,2 tys. zł, 2 chorych). Nowe zachorowania to <1-3 przypadków rocznie.

Szacowany łączny koszt leczenia ponoszony przez płatnika wyniesie ok. 283 tys. zł.

Główne argumenty decyzji

- *Pozytywne Stanowisko RP i Rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2021 r.*
- *Brak zastosowania cytruliny wywołuje hiperamonemię z jej konsekwencjami.*

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 na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.15.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.19.2020) „Citrulline 200, Citrulline 1000 oraz L- Citrulline we wskazaniach: deficyt transkarbamyazy ornitynowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu 1, lizynuryczna nietolerancja białka”; data ukończenia: 9 października 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 163/2024 z dnia 14 października 2024 roku
o projekcie programu „Program profilaktyki cukrzycy typu 2 oraz
chorób układu sercowo-naczyniowego dla mieszkańców gminy
Połczyn-Zdrój na lata 2025-2029”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki cukrzycy typu 2 oraz chorób układu sercowo-naczyniowego dla mieszkańców gminy Połczyn-Zdrój na lata 2025-2029”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej (dalej: Program) zaplanowany do realizacji przez gminę Połczyn-Zdrój z zakresu diabetologii oraz chorób sercowo-naczyniowych. Głównym celem projektu programu jest „podniesienie lub utrzymanie wiedzy w zakresie profilaktyki pierwotnej i wtórnej cukrzycy typu 2 oraz chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym czynników ryzyka tych jednostek chorobowych, ich powstawania, wczesnych objawów oraz powikłań, wśród 70% uczestników programu”.

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie kwalifikującej wizyty pielęgniarskiej, badań przesiewowych dot. cukrzycy: FPG (oznaczenie glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej) oraz badania OGTT (doustny test obciążenia glukozą), badań przesiewowych dot. chorób sercowo-naczyniowych (morfologia, cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL, cholesterol nie-HDL, trójglicerydy, poziom cukru na czczo), konsultacji lekarskiej, dwóch porad dietetycznych (wraz z indywidualnym 14-dniowym jadłospisem), zajęć aktywności fizycznej, a także działań edukacyjnych. Program ma być realizowany w latach 2025-2029.

Populację docelową Programu stanowią mieszkańcy gminy Połczyn-Zdrój w wieku 40-59 lat, dotknięci problemem nadwagi/otyłości, z wyłączeniem osób, u których już wcześniej zdiagnozowano cukrzycę typu 2 lub chorobę układu krążenia. Kryteria włączenia i wyłączenia z Programu zostały określone w odniesieniu do poszczególnych zaplanowanych w nim interwencji (jako kryterium wykluczenia wskazano m.in.: przeciwwskazania zdrowotne do skorzystania z interwencji w Programie oraz uczestniczenie w ciągu ostatnich 3 lat w programach profilaktycznych mających na celu

diagnozowanie/wykluczenie występowania cukrzycy lub chorób układu sercowo-naczyniowego).

Wnioskodawca wskazał, że z uwagi na ograniczone możliwości finansowe, Program obejmie w pierwszym roku realizacji 45 osób, a w kolejnych – 75 osób, tj. łącznie ok. 345 osób w całym okresie realizacji PPZ.

Założono, że u każdego z uczestników zostaną wykonane wszystkie badania przesiewowe. Konsultacje lekarskie i działania z zakresu profilaktyki wtórnej (dietetyczne) obejmą osoby, u których zostanie zdiagnozowana cukrzyca lub stan przedcukrzycowy, a także u osób z nieprawidłowymi wynikami badań biochemicznych, wykonywanych w celu wyłonienia osób z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.

W treści Programu, w celu zwiększenia efektywności działań profilaktycznych, zaplanowano także zajęcia aktywności fizycznej. Zajęcia zaplanowane są dla uczestników bez przeciwwskazań medycznych, zgodnie z decyzją lekarza podczas konsultacji lekarskiej oraz zaleceniami dotyczącymi rodzaju, częstotliwości i czasu trwania aktywności (8 zajęć aktywności fizycznej, rozpoczynających się po konsultacji lekarskiej oraz kończących się przed drugą poradą dietetyczną). Przykładowe formy zajęć wyszczególnione w Programie to m.in.: zajęcia jogi, pilatesu, gimnastyki w wodzie, pływania, treningi wytrzymałościowe, treningi siłowe. Wnioskodawca wskazał, że zajęcia zostaną dofinansowane na zasadzie zwrotu poniesionych kosztów, do limitu 200 zł, zgodnie z przedstawioną przez pacjenta fakturą imienną. W Programie podkreślono, że uczestnik będzie mógł bez przeszkód skorzystać z wybranych przez siebie, w porozumieniu z lekarzem, zajęć aktywności fizycznej, realizowanych w dogodnym dla siebie miejscu oraz czasie, w tym np. w pobliżu miejsca zamieszkania, w godzinach niekolidujących z obowiązkami zawodowymi. Edukacja zdrowotna pacjenta ma zostać zrealizowana wraz z badaniem poziomu wiedzy przy zastosowaniu opracowanego przez realizatora pre-testu przed edukacją oraz post-testu po edukacji, uwzględniającego min. 10 pytań zamkniętych.

Po uczestnictwie w Programie pacjent ma zostać poinformowany o sposobie dalszego postępowania (zalecenia zdrowego trybu życia oraz w razie wykrycia nieprawidłowości, np. wymagających leczenia operacyjnego, zalecenia dotyczące dalszej konsultacji specjalistycznej ze wskazaniem podmiotów leczniczych, w którym będzie mógł podjąć leczenie w ramach finansowania przez publicznego płatnika), a także zostanie poproszony o wypełnienie krótkiej ankiety.

Cel główny Programu odnosi się do poziomu wiedzy jego uczestników. W treści Programu wskazano również 2 cele szczegółowe oraz 3 mierniki efektywności (miernik nr 1 odnosi się do celu głównego, przy czym w Programie

nie zdefiniowano znaczenia wysokiego poziomu wiedzy; miernik nr 2 odnosi się do jednego z celów szczegółowych, zaś miernik nr 3 ma charakter wyłącznie deklaratywny).

W Programie wskazano, że realizator, spełniający wymogi formalne wyszczególnione w jego treści, zostanie wybrany w drodze konkursu ofert.

Planowany całkowity budżet Programu miałby wynieść 154 000 zł (20 100 zł w 2025 roku, 33 500 zł rocznie w latach: 2026-2029). Program ma zostać sfinansowany z budżetu gminy Połczyn-Zdrój. Zaznaczono jednocześnie, że Wnioskodawca będzie się starał o dofinansowanie 40% kosztów działań realizowanych w programie na podstawie art. 48d ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Uwagi Rady:

- *doprecyzowanie celu głównego;*
- *uzasadnienie wartości docelowych wskazanych w celach szczegółowych;*
- *określenie miernika nr 3 w sposób umożliwiający jego obiektywną weryfikację;*
- *doprecyzowanie poszczególnych działań podejmowanych w Programie (m.in. w ramach akcji informacyjnej).*

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.431.63.2024 „Program profilaktyki cukrzycy typu 2 oraz chorób układu sercowo-naczyniowego dla mieszkańców gminy Połczyn-Zdrój na lata 2025-2029” realizowany przez: Gmina Połczyn-Zdrój, Warszawa, październik 2024 oraz Raportu nr OT.434.1.2021 „Program profilaktyki cukrzycy typu 2” ze stycznia 2021 r., materiału uzupełniającego do Raportu nr OT.434.3.2024 „Profilaktyka cukrzycy typu 2” z czerwca 2024 r. oraz Raportu nr OT.423.8.2018, OT.423.9.2019 „Program profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii” z grudnia 2020 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 164/2024 z dnia 14 października 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
propafenonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną propafenonum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL;*
- *nadkomorowe zaburzenia rytmu serca – profilaktyka nawrotów;*
- *zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia;*
- *komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.*

Uzasadnienie

W swojej poprzedniej opinii nr 168/2021 Rada uznała za zasadne finansowanie propafenonum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce produktu leczniczego, tj.: nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca – profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy 3 publikacje oraz następujące dokumenty: wytyczne kliniczne leczenia migotania przedsionków opracowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Chirurgii Kardiorakalnej (ASC 2024), wytyczne European Society of Cardiology dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej (ESC 2022) oraz wytyczne diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane przez American College of Cardiology, American Heart Association Joint Committee

on Clinical Practice, American College of Clinical Pharmacy i Heart Rhythm Society (ACC/ AHA/ ACCP/ HRS 2023).

Odnalezione dokumenty wskazują propafenon jako opcję leczenia w przypadku farmakologicznej kardiowersji migotania przedsionków oraz w celu długotrwałego utrzymania rytmu zatokowego (ESC 2024, ACC/ AHA/ ACCP/ HRS 2023), a także w leczeniu pacjentek ciężarnych z migotaniem przedsionków (ESC 2024).

Główne argumenty decyzji:

- *poprzednie decyzje Rady;*
- *wytyczne kliniczne międzynarodowych towarzystw naukowych.*

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 objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.44.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4221.31.2021) „Propafenonum we wskazaniach: nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca – profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia”, data ukończenia: 10 października 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 165/2024 z dnia 14 października 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach pozarejestracyjnych:

- *steroidozależny zespół nerczycowy,*
- *steroidooporny zespół nerczycowy,*
- *cyklosporynozależny zespół nerczycowy,*
- *nefropatia toczniowa,*
- *zapalenie naczyń,*
- *nefropatia IgA,*
- *toczeń rumieniowaty układowy,*
- *twardzina układowa,*
- *stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek,*
- *neuropatia zapalna,*
- *miopatia zapalna.*

Uzasadnienie

W przypadku wskazania zespół nerczycowy wskazano, że u dorosłych pacjentów ze steroidozależnym lub często nawracającym zespołem nerczycowym mykofenolan mofetylu oferuje dobry balans między skutecznością a bezpieczeństwem, z niższą częstością ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu do cyklosporyny czy cyklofosfamidu (Wong 2024). Autorzy publikacji jednocześnie zaznaczają, że, z uwagi na ograniczenia metaanalizy, należy przeprowadzić więcej badań RCT porównujących różne leki immunosupresyjne w standardowych dawkach, w celu określenia ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa. U dzieci i młodzieży ze steroidozależnym/steroidoopornym zespołem nerczycowym mykofenolan mofetylu wykazał podobną skuteczność do lewamizolu, cyklosporyny

i takrolimusu, jednak ograniczone dane i krótki czas obserwacji utrudniają uogólnienie wyników (Hajela 2021). U dzieci z często nawracającym lub steroidozależnym zespołem nerczycowym MMF po rytuksymabie może wystarczająco zapobiegać niepowodzeniu leczenia i jest dobrze tolerowany, chociaż działanie zapobiegające nawrotom zanika pod odstawieniem MMF (Ilijima 2022).

W odniesieniu do toczniowego zapalenia nerek skojarzenie woklosporyny z MMF u pacjentów w każdym wieku przyniosło najkorzystniejszy efekt terapeutyczny, należy jednak zauważyć, że wiązało się to jednocześnie z wyższym ryzykiem infekcji (w tym poważnych infekcji) oraz wykazywało gorszy profil bezpieczeństwa (Dong 2024). U pacjentów dorosłych schematy oparte na MMF były optymalne w zapobieganiu nawrotom, śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek (Jiang 2023). MMF (obok inhibitorów kalcyneuryny) był najbardziej skuteczny w terapii podtrzymującej pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, a jego stosowanie wiązało się z największą szansą na zminimalizowanie ryzyka leukopenii, zakażeń i utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Lee 2024).

W przypadku pacjentów z nefropatią IgA, według Chen 2024, MMF może zwiększać wskaźnik remisji oraz zmniejszać tempo spadku białkomoczu oraz poziomu białka w moczu u pacjentów z nefropatią IgA (w populacji chińskiej). MMF nie zwiększał częstości występowania AE w tej grupie. Różnice w odniesieniu do wskaźnika remisji, obniżenia poziomu białkomoczu i redukcji białka w moczu między grupą MMF i grupą kontrolną nie zostały stwierdzone w populacji ogólnej ani w populacji białej. Otrzymane wyniki wskazują, że MMF może być skutecznym i bezpiecznym lekiem w leczeniu nefropatii IgA, jednak potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić ochronny wpływ MMF na nerki i jego rolę w zapobieganiu postępowi nefropatii IgA (Chen 2024). Nie zaobserwowano istotnych różnic we wskaźnikach remisji klinicznej oraz w częstości występowania poważnych AE pomiędzy MMF a kortykosteroidami i hydroksychlorochiną, a długoterminowe skutki leczenia wymagają dalszych badań (Han 2021). Nie odnaleziono badań w populacji pediatrycznej oceniających zastosowanie MMF w nefropatii IgA, w jednym badaniu uwzględniono populację mieszaną (nie podano dokładnej liczby dzieci włączonych do badania), jednakże nie wykazano w nim korzyści w zakresie poprawy wskaźników UPCR czy eGFR podczas stosowania MMF vs. terapia wspomagająca (Alladin 2024).

W populacji dorosłych pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA mykofenolan mofetylu został uznany za IS najmniej skuteczną interwencję w odniesieniu do występowania nawrotów, natomiast nie odnotowano różnic IS między MMF a innymi lekami (m.in. azatiopryną, cyklofosfamid i metotreksatem) w zakresie występowania zdarzeń

niepożądanych, poważnych infekcji i nowotworów złośliwych (Bellos 2023). Jednocześnie zastosowanie MMF było związane z IS wyższymi wskaźnikami trwałej remisji w badaniach obejmujących wyłącznie pacjentów z zajęciem nerek (Berti 2022).

Odnalezione publikacje dla wskazania stan po przeszczepie wskazują na skuteczność systemowego MMF w zmniejszaniu wskaźnika odrzuceń przeszczepu (metaanaliza Yu 2021), a dodanie MMF do schematu cyklofosfamid + takrolimus wpłynęło na poprawę w zakresie przeżycia wolnego od GVHD i nawrotu choroby w porównaniu do samego schematu cyklofosfamid + takrolimus (Bolanos-Meade 2023).

W metaanalizie sieciowej, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z chorobami autoimmunologicznymi, m.in. dla wskazania twardzina układowa, wykazano skuteczność MMF stosowanego w monoterapii i w skojarzeniu z nintedanibem.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych i badań RCT w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w cyklosporynozależnym zespole nerczycowym, neuropatii zapalnej i miopatii zapalnej.

Dowody naukowe odnalezione w poprzednim opracowaniu Agencji także wskazywały, iż mykofenolan mofetylu jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu: zespołu nerczycowego, nefropatii IgA, zapalenia naczyń, nefropatii toczniowej, tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej i stanu po przeszczepie. Autorzy opracowania zwrócili uwagę, że poziom skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu względem innych leków immunosupresyjnych jest różny w zależności od wskazania. Nie odnaleziono natomiast dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji w cyklosporynozależnym zespole nerczycowym oraz miopatii zapalnej.

Główne argumenty decyzji:

- *Zalecania i wytyczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych.*
- *Poprzednia pozytywna opinia Rady.*

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.422.1.43.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4221.28.2021) „Mykofenolan mofetylu we wskazaniach: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; tocznia rumieniowata układowa; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna”, data ukończenia: 11 października 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 166/2024 z dnia 14 października 2024 roku

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

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną metoprololum we wskazaniu pozarejestacyjnym: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wyraziła pozytywną opinię we wnioskowanej sprawie w 2021 r. (opinia nr 169/2021 z dnia 15 listopada 2021 r.).

Obecne opracowanie AOTMiT, stanowiące aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, nie zawiera danych, które mogłyby stanowić podstawę zmiany wcześniejszego wnioskowania.

W aktualnym raporcie analitycznym wymieniono rekomendacje kliniczne, które ukazały się od czasu opracowania poprzedniej analizy (OT.4221.27.2021), tj. Zhu 2024 (podsumowanie wiedzy dotyczące diagnostyki i leczenia ekstrasystolii pochodzenia komorowego w populacji pediatrycznej), w których wskazano, że betablokery są często lekami pierwszego rzutu, szczególnie w przypadkach, w których przypuszcza się, że stymulacja adrenergiczna przyczynia się do arytmogenezy. Leki te zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, zmniejszają pobudzenie współczulne i tłumią ektopową aktywność komór.

W opracowaniu wskazano także na rekomendacje kliniczne (uwzględnione również w poprzednim opracowaniu z 2021 r.) ESC/EACTS 2020, które zalecają β --adrenolityki, w tym metoprolol, jako leki I wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków. Wskazano w nich także, iż β --adrenolityki cechują się dobrym profilem tolerancji u pacjentów w każdym wieku.

W obecnym opracowaniu AOTMiT wymieniono także badanie Bertels 2021 (uwzględnione również w opracowaniu z 2021 r.) oraz badanie Bertels 2024, którego celem była ocena skuteczności flekainidu (lek przeciwarytmiczny) w porównaniu z metoprololem w zmniejszaniu częstości występowania ekstrasystolii pochodzenia komorowego u dzieci (PVC). W badaniu tym wskazano, że u dzieci z częstymi PVC flekainid zmniejsza obciążenie PVC znacznie lepiej niż metoprolol. Metoprolol ma minimalny wpływ na obciążenie PVC. Według autorów badania flekainid może być rozważany jako pierwsza linia leczenia u dzieci z objawami i częstymi PVC ze strukturalnie normalnym sercem.

Główne argumenty decyzji:

- *Poprzednia pozytywna opinia Rady.*
- *Rekomendacje kliniczne.*
- *Leki zawierające ocenianą substancję czynną są tanie i ich refundacja nie stwarza problemu ekonomicznego.*

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.422.1.46.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4221.27.2021) „Metoprolol we wskazaniu: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia”, data ukończenia: 10.10.2024 r.