



BP.401.45.2024.BW

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 49/2024
w dniu 25 listopada 2024 roku
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:04.

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

1. Artur Bachta
2. Anna Czerniecka-Kubicka
3. Andrzej Dąbrowski
4. Małgorzata Dziedziak
5. Elżbieta Lanc
6. Marcin Lipowski
7. Tomasz Młynarski
8. Tomasz Pasierski
9. Anna Socha-Banasiak
10. Małgorzata Szniłowska

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 oceny leku Talvey (talquetamabum) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy” (ICD-10: C90.0).
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu lekowego B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Tavneos (avacopanum) w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego XMTVI Maxamum we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u pacjentów pediatrycznych od 8. roku życia

i dorosłych, w tym kobiet ciężarnych i XMTVI Maxamaid we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u niemowląt i małych dzieci.

7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Trandate (labetalol) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży.
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nadwagi i otyłości u dzieci z terenu województwa łódzkiego.
9. Przygotowanie opinii w sprawie zmiany kategorii dostępności refundacyjnej Pomalidomidu z programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)” na katalog chemioterapii wraz z objęciem refundacją produktów leczniczych z substancją czynną pomalidomid w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
10. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej Pomalidomidu we wskazaniu pozarejestracyjnym: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w przypadku:
 - leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid,
 - leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid,

w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

11. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej Amlodipinum we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe.
12. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej Nitrendipinum we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe.
13. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej Clofarabinum we wskazaniach:
 - histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0);
 - ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0)
14. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej Romiplostim we wskazaniu: rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP), w ramach proponowanego programu lekowego: B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Ad 15. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła proponowany porządek obrad. Tomasz Pasierski zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do pkt. 9 i 10 proponowanego porządku obrad (Pomalidomidum), w związku z czym Rada podjęła decyzję, że podczas głosowania w ww. zakresie jego głos liczony będzie jako wstrzymujący. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Ad 2. Analitik Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dot. oceny leku Talvey (talquetamabum) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy.

Rada wysłuchała stanowisko eksperta, który odpowiadał także na pytania Rady.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Anna Socha-Banasiak i Tomasz Pasierski.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Socha-Banasiak, a projekt uchwały doprecyzowali Tomasz Pasierski, Małgorzata Dziedziak i Anna Socha-Banasiak.

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

Ad 3. Analitik Agencji przedstawił prezentację dla leku Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na raka płuc, a projekt stanowiska Rady przedstawił Andrzej Dąbrowski.

W doprecyzowaniu treści uchwały udział wzięli: Tomasz Pasierski, Małgorzata Dziedziak i Andrzej Dąbrowski.

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

Ad 4. Analitik Agencji zaprezentował najważniejsze informacje o leku Libtayo (cemiplimabum) we wskazaniu dot. leczenia chorych na raka szyjki macicy, a projekt stanowiska Rady przedstawił Andrzej Dąbrowski.

We wstępnej dyskusji Rady uczestniczyli: Tomasz Pasierski i Andrzej Dąbrowski.

Po doprecyzowaniu treści uchwały, w czym udział wzięli: Tomasz Pasierski, Andrzej Dąbrowski, Małgorzata Dziedziak i Anna Czerniecka – Kubicka, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analitik Agencji przedstawił kluczowe dane odnoszące się do leku Tavneos (avacopanum) a projekt stanowiska Rady przedstawiła Elżbieta Lanc.

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Tomasz Pasierski i Artur Bachta.

W doprecyzowaniu treści uchwały udział wzięli: Tomasz Pasierski, Elżbieta Lanc i Andrzej Dąbrowski.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad. 6. Analitik Agencji zaprezentował dane z raportu w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

żywnościowego XMTVI Maxamum oraz XMTVI Maxamaid we wskazaniu acyduria metylomalonowa/propionowa.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Małgorzata Sznitowska.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której wypowiedzieli się: Małgorzata Dziedziak, Tomasz Pasierski i Małgorzata Sznitowska.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Tomasz Pasierski i Małgorzata Sznitowska.

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

Ad 7. Analitik Agencji podsumował raport dot. produktu leczniczego Trandate (labetalol) w nadciśnieniu tętniczym kobiet w ciąży a projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

We wstępnej dyskusji głos zabrali Andrzej Dąbrowski i Tomasz Pasierski.

Po doprecyzowaniu treści uchwały, w czym udział wzięli: Małgorzata Sznitowska i Tomasz Pasierski, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analitik Agencji przedstawił najważniejsze informacje dot. programu polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki nadwagi i otyłości u dzieci.

Anna Czerniecka-Kubicka opuściła posiedzenie.

Projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9 i 10. Analitik Agencji omówił główne informacje z raportu dotyczącego przeniesienia pomalidomidu z programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)” na katalog chemioterapii oraz zastosowania pomalidomidu we wskazaniu pozarejestacyjnym: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0).

Ad.9. We wstępnej dyskusji Rady głos zabrali: Andrzej Dąbrowski i Marcin Lipowski.

Projekt opinii przedstawił Marcin Lipowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „wstrzymującym” z uwagi na konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Marcin Lipowski przedstawił projekt opinii dotyczący kontynuacji objęcia refundacją substancji czynnej pomalidomidu.

Małgorzata Sznitowska opuściła posiedzenie.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie „wstrzymującym” z uwagi na konflikt interesów uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad. 11. Projekt opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amlodipinum przedstawił Artur Bachta.

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

Ad. 12. Projekt opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną nitrendipinum przedstawił Artur Bachta.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad. 13. Małgorzata Dziedziak przedstawiła projekt opinii dotyczący kontynuacji objęcia refundacją substancje czynną clofarabinum.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

Ad 14. Projekt opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną romiplostim przedstawiła Małgorzata Dziedziak.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

Ad 15. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:06.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 129/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku
w sprawie oceny Talvey (talquetamabum) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego
(ICD-10: C90.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Talvey (talquetamabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 05413868122510,*
- *Talvey (talquetamabum), roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. 1,5 ml, GTIN: 05413868122503,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Analiza dotyczy oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Talvey (talquetamabum) u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

Szpiczak mnogi to choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5–6/100 000. Według PTOK, w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Klinicznie najbardziej typową prezentacją choroby stanowią bóle kostne, które są obecne u około 70% chorych w momencie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe.

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. W większości przypadków choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia.

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat.

Wnioskowany lek nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024 r.

Dowody naukowe

W wytycznych NCCN 2024 i MD Anderson Cancer Center 2024, wnioskowana technologia została przedstawiona jako jeden z preferowanych schematów leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego, po co najmniej czterech wcześniejszych terapiach, w tym po leczeniu przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, inhibitorem proteasomu i lekiem IMiD.

W wytycznej PGSz 2022/2023, talkwetamab opisany został jako jeden ze schematów terapii po co najmniej trzech liniach leczenia obejmujących inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38.

W wytycznej MSAG 2022, w nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytoowym zaleca się w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym. Opisano również stosowane terapie (nie przedstawiono wśród nich talkwetamabu).

Wyniki badania MonumenTAL-1, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii talkwetamabem w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali wcześniej ≥ 3 linie leczenia są niepewne (pierwotne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej). W ramach porównania pośredniego z dopasowaniem, wykazano IS różnice pod względem OS na korzyść TAL względem standardowej terapii (ST), niezależnie od źródła danych dla ST (Oriol 2023, LocoMMotion + MoMMent, Flatiron). W badaniu MonumenTAL-1, dla obu analizowanych kohort, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji (18,8 i 12,7 mies.), nie osiągnięto mediany OS. W badaniach dla ST najdłuższa osiągnięta mediana OS wynosiła 13,8 mies. U wszystkich pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW oraz 98% pacjentów z kohorty 0,8 mg/kg Q2W wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE, treatment related adverse events). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. serious adverse events), wystąpiły u 53% pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW oraz u 48% pacjentów z kohorty 0,8 mg/kg Q2W. AE prowadzące do zgonu wystąpiły u odpowiednio 4% i 3% pacjentów z kohorty 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TAL w miejsce ST jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania TAL vs ST wyniósł 427 tys. zł/QALY bez RSS i [REDACTED] z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Talvey w leczeniu dorosłych pacjentów z MM (zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji), uwzględniając zaproponowany RSS, będzie wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [redacted] analizy.

Główne argumenty decyzji:

- brak wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność terapii;
- brak wykazania przewagi skuteczności ocenianego leku w stosunku do dostępnej w ramach programu lekowego terapii alternatywnej (teklistamab);
- wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania innych terapii w omawianej sytuacji klinicznej (m.in. teklistamab);
- liczne działania niepożądane leku.

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.423.1.55.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Talvey (talkwetamab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)«”; data ukończenia: 14.11.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 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), 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. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 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.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 130/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku
w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu
lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329, w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wnioskowana technologia:

- *Produkt leczniczy: Libtayo, cemiplimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991408329,*
- *Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.* Leczenie to dotyczy niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP), który stanowi ok. 80% przypadków zachorowań na raka płuca.

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 limfocyta T z ligandami PD-L1 i PD-L2 na komórkach nowotworowych.

Proponowany program lekowy wskazuje określone schematy terapeutyczne w zależności od oceny ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych:

- a. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii,*

b. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią;

c. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny;

Nowością w tym projekcie jest wariant „c”, zakładający terapię złożoną z cemiplimabem, gdy odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy. Należy zauważyć, że wariant „b” zawiera już populację chorych z wariantu „c”, z tą różnicą, że nie ma w nim cemiplimabu.

Dowody naukowe

Ogólnie rzecz biorąc dowody naukowe są umiarkowanej jakości. Porównania z innymi lekami mają charakter pośredni. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami tj. dla porównania ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49%.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ocenianych terapiach z cemiplimabem nie różni się od terapii komparatorami.

Problem ekonomiczny

Aktualnie dysponujemy jedynie oszacowaniami wnioskodawcy. W aspekcie proponowanego programu lekowego te oszacowania wydają się być mało przejrzyste.

Z jednej strony, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się z

(w wariantcie uwzględniającym RSS). Z kolei w wariantcie bez RSS prognozowany

roku refundacji.

Z drugiej strony, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się

(w wariantcie uwzględniającym RSS). Z kolei w wariantcie bez RSS prognozowany

w drugim roku refundacji.

Główne argumenty decyzji

- *Umiarkowana jakość dowodów naukowych przemawiających za równością lub wyższością proponowanej terapii z cemiplimabem nad terapią z pembrolizumabem.*
- *Wątpliwe wyniki szacunku kosztów.*
- *W proponowanym programie lekowym, populacja chorych kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem obejmuje całe spektrum ekspresji PD-L1.*

Dodatkowy komentarz Rady Przejrzystości:

W przyszłości, gdyby pojawiły się wystarczające dowody naukowe oraz przekonujące dane ekonomiczne, zamiast tworzyć w programie lekowym wariant „c” można byłoby do wariantu „b” dodać cemiplimab.

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.423.1.57.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego B.6. »Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)«”; data ukończenia: 15.11.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Regeneron Ireland Designated Activity Company).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Regeneron Ireland Designated Activity Company) 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.) 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).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Regeneron Ireland Designated Activity Company).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 131/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku
w sprawie oceny leku Libtayo (cemiplimabum) w ramach programu
lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10:
C53)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 7ml, GTIN: 05909991408329, w ramach programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka przynajmniej do obowiązującego w innych wskazaniach.

Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy: Libtayo, Cemiplimabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 7ml.

Wnioskowane wskazanie: program lekowy nr: B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- *lek stosowany w ramach programu lekowego; deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie.*

Proponowana cena zbytu netto:

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 limfocytu T z ligandami PD-L1 i PD-L2 na komórkach nowotworowych.

Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie (wg ICO 2023) oraz szóstym wśród kobiet w Polsce (trzecim najczęściej występującym wśród kobiet w wieku 15-44 lat), (wg ICO 2023pl).

Rak szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Dowody naukowe

Dowody naukowe opierają się na jednym badaniu z randomizacją EMPOWER-Cervical 1, które wykazało zwiększenie przeżycia całkowitego o ok. 4 miesiące.

Problem ekonomiczny

Lek jest efektywny kosztowo, ICUR wyniósł [REDAKTOWANO] z RSS. Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o odpowiednio [REDAKTOWANO] w I i II roku analizy.

W leczeniu raka szyjki macicy Libtayo jest refundowany w 9 spośród 30 analizowanych krajów UE i EFTA.

Główne argumenty decyzji

- *Niezaspokojona potrzeba medyczna.*
- *Wykazany korzystny wpływ terapii na przeżycie całkowite.*
- *Efektywność kosztowa.*
- *Bardziej korzystny RSS obowiązujący w innych wskazaniach.*

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.423.1.56.2024 „Libtayo (cemiplimabum) we wskazaniu »Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)«”; data ukończenia: 15 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Regeneron Ireland Designated Activity Company).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Regeneron Ireland Designated Activity Company) 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), 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. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 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.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Regeneron Ireland Designated Activity Company).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 132/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku
w sprawie oceny leku Tavneos (avacopanum) w ramach programu
lekowego B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać
ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe
zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Tavneos (avacopanum), kaps. twarde, 10 mg, 30 szt., GTIN: 04150174419323,*
- *Tavneos (avacopanum), kaps. twarde, 10 mg, 180 szt., GTIN: 04150174419491,*
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na aktywną postać
ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie
naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem opinii jest objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- *Tavneos (avacopanum), kaps. twarde, 10 mg, 30 szt., GTIN: 04150174419323,*
- *Tavneos (avacopanum), kaps. twarde, 10 mg, 180 szt., GTIN: 04150174419491,*
w ramach programu lekowego B.75.

Produkt leczniczy Tavneos stosuje się w leczeniu chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10:M31.3, M31.8).

Odpowiada na problem zdrowotny związany z chorobami należącymi do grupy zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (AAV). Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń to martwicze zapalenie ziarniniakowe, zwykle zajmujące górne i dolne drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie naczyń zajmujące głównie małe i średnie naczynia.

Produkt leczniczy Tavneos był przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu w ramach procedury sporządzania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) w roku 2023. W wyniku przeprowadzonej oceny nie znalazł się w wykazie TLI z dnia 15 marca 2023 roku.

Wnioskodawca proponuje obniżenie ceny leku o [REDAKTOWANO] w stosunku do ceny bez RSS. Od października br. nastąpiła zmiana wskazań dla rytuksymabu finansowanego w ramach PL B.75.: rozszerzenie o postacie GPA i MPA o mniejszym nasileniu niż ciężka postać.

Proponowana cena zbytu netto:

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są we wnioskowanych wskazaniach:

- rytuksymab w ramach programu lekowego B.75.,
- substancje dostępne w refundacji aptecznej z odpłatnością ryczałtową: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, mykofenolan mofetylu, prednizon i prednizon.

Dowody naukowe

Odnaleziono 6 rekomendacji, w tym 4 pozytywne (PBAC 2024, HAS 2022/2023, SMC 2023, NICE 2022) i 2 negatywne (NCPE 2023, CADTH 2023).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na skuteczność awakopanu w zakresie osiągnięcia remisji w porównaniu do prednizonu, mniejszą toksyczność glikokortykosteroidów, prawdopodobnie ze względu na ich mniejsze zużycie, czy akceptowalną efektywność kosztową awakopanu (na zaproponowanych warunkach). W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na brak wystarczających dowodów na wpływ awakopanu na redukcję stosowania GKS jak również na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL).

Odnaleziono wytyczne międzynarodowe KDIGO z 2024 roku i europejskie EULAR z 2022 roku rekomendujące zastosowanie awakopanu w indukcji remisji w obu wskazaniach, tj. GPA i MPA.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, porównujące awakopan ze standardowym leczeniem (ADVOCATE oraz CLEAR). Badania te, mimo że były randomizowane to okazały się heterogeniczne m.in. pod względem okresu obserwacji i raportowanych końcowych punktów czasowych. Przedstawiono metaanalizę jedynie dla kilku spośród ocenianych punktów końcowych. Dodatkowo w badaniu ADVOCATE eGFR nie był raportowany dla wszystkich pacjentów, a jedynie tych z chorobami nerek. Czynnikiem ograniczającym w badaniu CLEAR była liczebność grup - było to około 20 pacjentów w każdej z grup, a dodatkowo jakość życia związaną ze zdrowiem raportowano u niespełna połowy pacjentów.

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanej interwencji RSS w postaci obniżenia ceny produktu leczniczego Tavneos o [REDACTED]. Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- Bez RSS – [REDACTED],
- Z RSS – [REDACTED]

Oszacowanie ceny zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy:

- Opakowanie 30 kapsułek - [REDACTED],
- Opakowanie 180 kapsułek - [REDACTED].

Dla wariantu analizy bez uwzględnienia RSS całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosły: 12 954 848 zł i 45 776 153 zł odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy, w tym koszty refundacji dla leku: 12 031 895 zł i 42 457 881 zł odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Tavneos wiązać się będzie ze wzrostem wydatków NFZ o 11 951 483 zł i 42 122 304 zł odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy.

Dla wariantu analizy z uwzględnieniem RSS całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosły: [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy, w tym koszty refundacji leku Tavneos: [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku będzie się wiązać ze wzrostem wydatków NFZ o [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy.

Główne argumenty decyzji:

- brak wystarczających dowodów na wpływ awakopanu na redukcję stosowania GKS jak również na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL);
- niepewność dotycząca wnioskowanej populacji;
- brak określenia kosztów awakopanu w terapii podtrzymującej w fazie remisji;
- niepewność dotycząca liczebności populacji pacjentów;
- nieakceptowalna efektywność kosztowa w stosunku do standardowej terapii;
- znaczny wzrost wydatków płatnika bez uwzględnienia RSS jak i z RSS.

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.423.1.54.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku »Tavneos (awakopan) 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)«”; data ukończenia 14 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), 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.) 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.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 133/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamum we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u pacjentów pediatrycznych od 8. roku życia i dorosłych, w tym kobiet ciężarnych oraz XMTVI Maxamaid we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u niemowląt i małych dzieci

Rada Przejrzystości uznaje niezasadne wydawanie zgód na refundację refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego XMTVI Maxamum we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u pacjentów pediatrycznych od 8. roku życia i dorosłych, w tym kobiet ciężarnych oraz XMTVI Maxamaid we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u niemowląt i małych dzieci.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Oba produkty były przedmiotem wcześniejszej oceny dotyczącej refundacji: wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (SRP nr 14/2017) oraz negatywną Rekomendację Prezesa (nr 8/2017).

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic acidemia, MMA, ICD-10 E71.1) to heterogenna grupa zaburzeń, charakteryzująca się zaburzeniami metabolizmu kwasu metylomalonowego, który jest wytwarzany podczas przemiany m.in. niektórych aminokwasów (izoleucyna, metionina, treonina lub walina). Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, PA, ICD-10 E71.1) jest kwasicą organiczną charakteryzującą się zaburzeniami produkcji enzymu karboksylazy propionylo-CoA. Enzym ten jest wytwarzany m.in. podczas przemiany niektórych aminokwasów (izoleucyna, metionina, treonina lub walina). Preparaty będące przedmiotem oceny nie zawierają metioniny, treoniny i waliny, a tylko bardzo niską ilość izoleucyny.

Zlecenie MZ dotyczy szerszej populacji niż wskazana w ulotkach producenta: stosowanie śsspż XMTVI Maxamaid u niemowląt poniżej pierwszego roku życia oraz śsspż XMTVI Maxamum u dzieci w wieku między 8. a 9. rokiem życia wykraczać będzie poza wskazania określone w ulotkach.

Dowody naukowe

Nie odnaleziono prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych produktów lub innych preparatów zawierających mieszanę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny w leczeniu acydurii propionowej lub acydurii metylomalonowej. Do analizy klinicznej włączono trzy badania retrospektywne, w których ocenianą interwencją był m.in. preparat zawierający mieszanę aminokwasów bez metioniny, treoniny, waliny i z ograniczoną zawartością izoleucyny. W żadnym z odnalezionych badań nie wskazano, czy stosowano łącznie XMTVI Maxamum lub XMTVI Maxamaid, ani jaki odsetek pacjentów stosował poszczególne rodzaje suplementacji podczas diety ubogobiałkowej.

Badanie Molema 2019a było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę korelacji pomiędzy stężeniem L-argininy i stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (L-izoleucyny, L-leucyny i L-waliny), a wzrostem pacjentów pediatrycznych z acydurią metylomalonową lub propionową. Wielopoziomowa analiza wykazała, że z-score wzrostu był dodatnio skorelowany ze stężeniem L-waliny w osoczu pacjentów i poziomem L-argininy i ujemnie skorelowany z ich wiekiem w chwili wizyty. Autorzy sugerują dalsze badania niezbędne do sformułowania zaleceń dotyczących optymalnego spożycia naturalnego białka oraz suplementacji.

Badanie Molema 2019b było retrospektywnym badaniem mającym na celu ocenę długoterminowego leczenia dietetycznego pod kątem spełnienia obowiązujących zaleceń klinicznych stężenia aminokwasów w osoczu u pacjentów m.in. z acydurią metylomalonową lub propionową. Uzyskane wyniki wskazywały, iż zarówno u pacjentów suplementujących AAM-OAD (mieszanina aminokwasów dla kwasów organicznych), jak i niestosujących AAM-OAD stosunki stężeń w osoczu aminokwasów rozgałęzionych były nieprawidłowe.

W badaniu Stanescu 2021 wnioskowano, iż pacjenci z acydurią propionową mogą doświadczać poważnych powikłań hematologicznych nawet w okresach stabilności metabolicznej, zaś ciężka niedokrwistość może być spowodowana brakiem równowagi poziomu BCAA (walina, leucyna, izoleucyna) w osoczu, prawdopodobnie z powodu niskiego spożycia naturalnego białka / wysokiego spożycia białka syntetycznego.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów (Zalecenia dietetyczne 2020, BDA 2020, E-IMD 2024 am/ap, Forny 2021, Jurecki 2019). Wszystkie odnalezione dokumenty zalecają ograniczenie aminokwasów prekursorowych (izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny) poprzez ograniczenie spożycia naturalnego białka, a w przypadku, gdy spożycie naturalnego białka okaże się niewystarczające do pokrycia

dziennego zapotrzebowania na białka, zalecane jest wprowadzenie suplementów aminokwasowych ubogich w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę. Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów raportowanymi przy poprzedniej ocenie.

Problem ekonomiczny

Kwota na jaką wydano zgody na refundację śsspż XMTVI Maxamum w 2023 r. wyniosła 85,8 tys. zł dla 1 pacjenta z acydurią propionową oraz 15,7 tys. zł dla 1 pacjenta z acydurią metylomalonową (101,5 tys. zł w obu wskazaniach). W 2023 r. i w 2024 r. nie refundowano śsspż XMTVI Maxamaid. Cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamum refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1 429,73 zł (za opakowanie á 500 g), a cena jednego opakowania śsspż XMTVI Maxamaid refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 1 880,55 zł (za opakowanie á 500g).

Oszacowania wydatków w okresie przyszłym uwzględniają pojedynczych pacjentów rocznie (średni roczny koszt terapii jednego pacjenta XMTVI Maxamum - ok. 93,5 tys. zł w przypadku acydurii propionowej i 17,1 tys. zł w przypadku acydurii metylomalonowej, a w przypadku XMTVI Maxamaid - ok. 61,3 tys. zł.), lecz mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schematu dawkowania zależnego od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu produktów sprowadzanych zza granicy.

W analizowanych wskazaniach w okresie od 1 stycznia 2022 do 9 maja 2024 r., w ramach importu docelowego sprowadzano również inne produkty lecznicze i śsspż, takie jak: MMA/PA Anamix Infant, MMA/PA Anamix Junior, MMA/PA Express, MMA/PA Cooler 15, MMA/PA Gel, Milupa Basic P, Isoleucine Valine.

Główne argumenty decyzji

- Brak jest dowodów naukowych na skuteczność ocenianych preparatów z uwzględnieniem ich dawkowania.
- Brak badań u kobiet w ciąży.
- Niejasne wskazania dotyczące wskazań w zależności od wieku.
- Istnieją alternatywne technologie, które nie zostały porównane kosztowo.
- Bardzo wysoki koszt interwencji dietetycznej w przeliczeniu na pacjenta.

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 zgód na refundację nr: OT.4211.18.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.431.5.2016) „XMTVI Maxamum we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u pacjentów pediatrycznych od 8. roku życia i dorosłych, w tym kobiet ciężarnych oraz XMTVI Maxamaid we wskazaniu: acyduria metylomalonowa/propionowa u niemowląt i małych dzieci”; data ukończenia: 21 listopada 2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 134/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Trandate
(labetalol), we wskazaniu nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację Trandate (labetalol), we wskazaniu nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży jest trudne z uwagi na konieczność uwzględnienia korzyści i ryzyka zarówno dla matki jak i dla płodu.

Na podstawie aktualizacji przeprowadzonej w 2021 roku (opracowanie nr OT.4211.7.2021) wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 25/2021 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej labetalol (postać: doustna), we wskazaniu nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży.

Wytyczne europejskie i amerykańskie zalecają od lat stosowanie labetalolu, alfa metyldopy lub nifedypiny o przedłużonym uwalnianiu.

Dowody naukowe:

W porównaniach bezpośrednich labetalol okazał się lepszy zarówno od alfa metyldopy jak i nifedypiny.

Problem ekonomiczny

W 2023 roku koszt sprowadzenia leku Trandate wynosił 6 643,22 PLN.

Główne argumenty decyzji:

- *udowodniona skuteczność kliniczna;*
- *wytyczne towarzystw naukowych;*
- *mały wpływ na budżet płatnika.*

Uwaga Rady

W Polsce dostępny jest również uwzględniany w wytycznych preparat Dopegyt (metyldopa), znacznie tańszy.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.26.2024 (Aneks do opracowania nr: AOTM-OT-431-13/2013) „Trandate (labetalol) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży”; data ukończenia 21.11.2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 181/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie
profilaktyki nadwagi i otyłości u dzieci z terenu województwa
łódzkiego”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nadwagi i otyłości u dzieci z terenu województwa łódzkiego”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Oceniany projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest nadwaga i otyłość wśród dzieci. Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości nadwaga lub otyłość występują u 12,2% chłopców i 10% dziewcząt w wieku przedszkolnym oraz 18,5% chłopców i 14,3% dziewcząt w wieku szkolnym. Sytuacja w województwie łódzkim jest gorsza od średnich wyników dla całej Polski.

Oceniany projekt programu polityki zdrowotnej został zaplanowany do realizacji na lata 2025-2027. Jego głównym założeniem jest „zmniejszenie częstości występowania nadwagi i otyłości (redukcja o co najmniej 2 jednostki BMI w ciągu roku w stosunku do początkowego wyniku badania antropometrycznego, wykonanego na pierwszej wizycie) wśród co najmniej 40% dzieci w wieku 10 lat (biorąc pod uwagę rok urodzenia przy włączeniu do Programu) z problemem nadwagi i otyłości z terenu województwa łódzkiego w latach 2025-2027 poprzez przeprowadzenia kompleksowych interwencji w zakresie profilaktyki i redukcji nadwagi i otyłości”.

Projektowany program jest skierowany do dzieci w wieku 10 lat (urodzonych w 2015 roku i w 2016 roku) z problemem nadmiernej masy ciała, tj. wskaźnikiem BMI powyżej 85 centyla dla wieku i płci dziecka na siatce centylowej. Ze względu na możliwości budżetowe samorządu przewiduje się objęcie interwencjami około 500 dzieci, czyli 10% populacji docelowej, a także około 500 rodziców/opiekunów dzieci. W 2025 r. do programu zostanie włączonych około 250 dzieci z nadwagą lub otyłością urodzonych w 2015 r., a interwencje wobec nich będą prowadzone w latach 2025-2026. Interwencje dotyczące około 250 dzieci z rocznika 2016 będą zaś prowadzone w latach 2026-2027. O udziale w programie będzie decydowała

kolejność zgłoszeń. Wyłączony będzie udział w programie dzieci objętych specjalistyczną opieką medyczną w zakresie zaburzeń endokrynologicznych lub metabolicznych w ramach środków z NFZ.

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie trzech konsultacji lekarskich (łącznie 3 godziny kontaktowe), realizowanych przez specjalistę pediatrii, endokrynologii i diabetologii dziecięcej lub pediatrii metabolicznej. Pierwsza będzie się składać z ukierunkowanego wywiadu z rodzicami oraz badania przedmiotowego dziecka, wraz pomiarem antropometrycznym i obliczeniem BMI, rozmowy edukacyjnej, kwalifikacji do programu oraz ustalenia planu leczenia. Druga konsultacja będzie mieć na celu monitorowanie przebiegu leczenia i ocenę stanu dziecka. W trakcie zaś trzeciej lekarz dokona oceny rozwoju somatycznego dziecka oraz przeprowadzi analizę wpływu przeprowadzonych interwencji na stan zdrowia dziecka. Rodzicom zostaną przekazane informacje dotycząca wyników pomiarów, jak również zalecenia dalszego postępowania. W ramach programu zaplanowano ponadto mulidyscyplinarne interwencje obejmujące porady dietetyczne (do 12 na uczestnika), wsparcie psychologiczne (4 indywidualne spotkania psychologiczne dla każdego uczestnika i jego rodziców) oraz zajęcia aktywności fizycznej (7 indywidualnych zajęć aktywności fizycznej), wraz z edukacją zdrowotną.

Planowane koszty całkowite zostały oszacowane na kwotę 1 807 000 zł.

Aktualne wytyczne zalecają w odniesieniu problemu nadwagi i otyłości w populacji dzieci i młodzieży realizację interwencji multidyscyplinarnych, mających na celu redukcję masy ciała i wypracowanie odpowiednich nawyków (m.in. żywieniowych i w zakresie aktywności fizycznej), które umożliwią utrzymanie uzyskanych rezultatów. Interwencje te powinny obejmować w sumie minimum 26 godzin kontaktowych (USPSTF 2024, APA 2018, MQIC 2022b, ES 2017, AAFP 2017). Wyniki badań potwierdzają, że multidyscyplinarne interwencje, obejmujące terapię behawioralną, komponent żywieniowy lub aktywności fizycznej, wpływają na redukcję wskaźników związanych z masą ciała w populacji dzieci i młodzieży. Rekomendacje podkreślają, że wszystkie działania ukierunkowane na zapobieganie nadmiernemu przyrostowi masy ciała, poprawę diety oraz poziomu aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży powinny aktywnie angażować ich rodziców oraz opiekunów. Edukacja kierowana do rodziców powinna podkreślać znaczenie roli modelowania przez nich zachowań zdrowotnych (dieta, ćwiczenia) oraz kontroli rodzicielskiej (MQIC 2022a).

Uwagi Rady:

- Należy doprecyzować kryterium włączenia do programu opisane jako „problem z nadmierną masą ciała”.
- Test wiedzy dla rodziców/opiekunów charakteryzuje się zbyt niskim poziomem trudności.

- *Wnioskodawca powinien rozważyć możliwość zaangażowania szkół podstawowych z terenu województwa, do których uczęszczają dzieci z populacji docelowej, np. w zakresie działań zmierzających do utrwalania u uczestników programu zdrowych nawyków dotyczących zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej.*

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.431.74.2024 „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nadwagi i otyłości u dzieci z terenu województwa łódzkiego” realizowany przez: Województwo łódzkie; data ukończenia: listopad 2024 oraz raportu nr OT.423.2.2018 „Profilaktyka nadwagi oraz otyłości wśród dzieci i młodzieży w ramach programów polityki zdrowotnej” z kwietnia 2019 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 182/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku
w sprawie zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów
lecniczych z substancją czynną pomalidomid

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną zmianę kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych, zawierających substancję czynną pomalidomid z programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” na katalog chemioterapii wraz z objęciem refundacją produktów leczniczych z substancją czynną pomalidomid w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Uzasadnienie

Szpiczak mnogi (syn. szpiczak plazmocytowy) to choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoclonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoclonalną immunoglobulinę lub same monoclonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Według PTOK 2020, w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat.

Niniejsza opinia Rady Przejrzystości dotyczy oceny stosowania pomalidomidu we wskazaniach zarejestrowanych (on-label) oraz zmiany kategorii refundacyjnej z programu lekowego do katalogu chemioterapii. Odrębna opinia Rady dotyczy proponowanych wskazań pozarejestacyjnych dla pomalidomidu (off-label).

Propozycja Ministra Zdrowia obejmuje wyłączenie pomalidomidu z aktualnego programu lekowego B.54. i stworzenie dwóch załączników zawierających wskazania refundacyjne dla tej substancji. Pierwszy załącznik (C.XX.a., on-label) zawiera wskazania zarejestrowane dla pomalidomidu, a drugi (C.XX.b., off-label) wskazania pozarejestacyjne.

Proponowany „Załącznik C.XX.a (on-label)” obejmuje wskazania:

1) leczenie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid;

2) leczenie w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby* (*dotyczy także leczenia skojarzonego z dodatkową składową refundowaną w ramach programu B.54. ze schematem Pd).

Załącznik C.XX.a. (on-label) zawiera nowe, względem aktualnego Programu Lekowego (PL) wskazanie, tj. „leczenie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid”. Aktualnie PL przewiduje schemat PVd (pomalidomid/bortezomib/deksametazon) u chorych po niepowodzeniu jednej, dwóch lub trzech linii leczenia. Skutkiem powyższej różnicy jest rozszerzenie populacji docelowej poprzez możliwość podania schematu PVd u pacjentów po niepowodzeniu czterech i więcej linii leczenia (aktualnie w drugiej, trzeciej i czwartej). To nowe wskazanie refundacyjne jest jednocześnie wskazaniem zarejestrowanym - Charakterystyki Produktów Leczniczych w tym schemacie nie warunkują maksymalnej linii leczenia. W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, nie będzie to większa populacja niż 40-50 chorych rocznie, którzy potencjalnie dostaliby schemat PVd po czterech wcześniejszych liniach leczenia.

Proponowane wskazanie refundacyjne jest spójne z zarejestrowanym – jedyna różnica zawarta jest w zapisie fragmentu wskazania: „(...) w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu (...)”. W ChPL wskazany jest konkretnie bortezomib, a nie ogólnie inhibitor proteasomu. Różnica wynika stąd, że w PL dostępny jest też inny inhibitor proteasomu – karfilzomib (po niepowodzeniu pierwszej, drugiej lub trzeciej linii terapii). Zmiana ta pozwoli stosować pomalidomid u chorych po niepowodzeniu dwóch linii leczenia, którzy równocześnie nie mieli podanego schematu z bortezomibem.

Schemat leczenia Pd (pomalidomid/deksametazon) stosowany jest również z izatuksymabem (Isa) lub elotuzumabem (Elo). Dlatego proponowane zmiany dotyczą nie tylko pomalidomidu, lecz również schematów zawierających ww. leki, które pozostaną w programie lekowym (schematy IsaPd, EloPd). Schemat PVd zostanie w pełni przeniesiony do chemioterapii.

Proponowane wskazania zasadniczo odnoszą się do wskazań w programie lekowym B.54 i były poddane ocenie Agencji i Rady, dlatego odstąpiono od analizy skuteczności klinicznej pomalidomidu w refundowanych wskazaniach. W rekomendacjach klinicznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego

podejścia przy umożliwieniu zastosowania różnych schematów leczenia. Oceniana technologia wymieniona jest jako opcja po wcześniejszych 1-3 liniach leczenia oraz po więcej niż 3 liniach leczenia (PGSz 2022/2023, NCCN 2024, MSAG 2022).

Zmiana dostępności refundacyjnej pomalidomidu może umożliwić zastosowanie go u pacjentów, którzy ze względu na kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie zostali dotychczas objęci leczeniem.

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po wprowadzeniu zmian w programie lekowym (m. in. refundacja PVd po niepowodzeniu 4 linii leczenia, przeniesienie pomalidomidu do katalogu chemioterapii) są uwarunkowane szeregiem założeń, w tym: prognozowaną liczbą osób, których dotyczy zmiana, przyjętym oszacowaniem kosztu różniącego stan aktualny i nowy, a także funkcjonującą praktyką lekarską związaną z realizacją PL. W ocenie wpływu na budżet płatnika zwraca się uwagę na niepewność związana z wielkością populacji docelowej.

Największy inkrementalny wpływ na przedstawione oszacowania względem sytuacji zgodnej z aktualnym PL B.54 ma włączenie nowej grupy chorych do schematu PVd (szacowany przyrost kosztu wynosi od [REDACTED] mln zł rocznie). W przypadku istotnego obniżenia kosztu pomalidomidu względem ceny hurtowej brutto obowiązującej aktualnie (w związku z wejściem do refundacji leków generycznych), możliwe są istotne oszczędności w związku ze stosowaniem leku, poza schematem PVd i Pd, również w schematach EloPd, IsaPd. Szacowane oszczędności związane z obniżeniem ceny produktu leczniczego wahają się od [REDACTED] w poszczególnych latach analizy.

Główne argumenty decyzji:

- umożliwienie zastosowania leku u większej liczby pacjentów;
- ograniczenie kosztów terapii.

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 raportu analitycznego nr: OT.422.0.60.2024 „Opracowanie dotyczące zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną pomalidomid z programu lekowego B.54: »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)« do katalogu leków refundowanych w chemioterapii”; data ukończenia: 22 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (Imnovid, Empliciti), Janssen-Cilag International NV (Tecvayli), Takeda Pharma A/S (Ninlaro), Sanofi Winthrop Industrie (Sarclisa)

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) 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.

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (Imnovid, Empliciti), Janssen-Cilag International NV (Tecvayli), Takeda Pharma A/S (Ninlaro), Sanofi Winthrop Industrie (Sarclisa)



Opinia Rady Przejrzystości

nr 183/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną pomalidomidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną pomalidomidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. szpiczak plazmocytowy (ICD- 10: C90.0) w przypadku:

- leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid,*
 - leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid,*
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

Niniejsza opinia Rady Przejrzystości dotyczy oceny proponowanych wskazań pozarejestacyjnych dla pomalidomidu (off-label). Odrębna opinia Rady dotyczy stosowania pomalidomidu we wskazaniach zarejestrowanych (on-label) oraz zmiany kategorii refundacyjnej z programu lekowego do katalogu chemioterapii. Propozycja Ministra Zdrowia obejmuje wyłączenie pomalidomidu z aktualnego programu lekowego B.54. i stworzenie dwóch załączników zawierających wskazania refundacyjne dla tej substancji. Pierwszy załącznik (C.XX.a., on-label) zawiera wskazania zarejestrowane dla pomalidomidu, a drugi (C.XX.b., off-label) wskazania pozarejestacyjne.

Proponowany „Załącznik C.XX.b (off-label)” odnosi się do stosowania pomalidomidu w szpiczaku plazmocytowym (ICD 10: C90.0) w przypadku:

- leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid;*

- leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid.

Proponowane wskazanie rozszerza możliwość stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem na chorych po niepowodzeniu jednej linii leczenia (aktualnie refundowany po niepowodzeniu dwóch linii leczenia) oraz na stosowanie ww. schematu z dołączonym cyklofosfamidem w ramach terapii trójkowej (PCd). Skutkiem będzie rozszerzenie opcji terapeutycznych w drugiej linii leczenia (schemat Pd) oraz wszystkich kolejnych liniach (dla schematu PCd). W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, szacowana wielkość populacji dla schematu Pd wyniesie ok. 50 chorych rocznie, a dla schematu PCd ok. 50-70 chorych rocznie (głównie chorzy, którzy z powodu polineuropatii nie mogą otrzymać schematów z bortezomibem we wcześniejszych liniach leczenia).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla populacji Pd (druga linia) odnaleziono randomizowane badanie APOLLO (Dimopoulos 2021), natomiast dla populacji PCd odnaleziono siedem opracowań: badanie fazy II Baz 2016, badanie fazy III Chng 2020 (zawierające jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa), badanie fazy II Garderet 2018, badanie RWD Rodriguez-Otero 2021, badanie fazy II Soekojo 2019, badanie fazy III Song 2023 oraz badanie fazy II Weisel 2019. Pozytywne wyniki tych badań (w większości II fazy, na małych populacjach pacjentów) powinny być traktowane ostrożnie jako dowody niskiej jakości, tym niemniej mogą stanowić podstawę do rozważenia schematu pomalidomid/cyklofosfamid/deksametazon lub pomalidomid/deksametazon w uzasadnionych przypadkach nawrotowego szpiczaka plazmocyтового opornego na lenalidomid.

W rekomendacjach klinicznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia przy umożliwieniu zastosowania różnych schematów leczenia. Oceniana technologia wymieniona jest jako opcja możliwa do zastosowania w pewnych okolicznościach (PGSz 2022/2023, NCCN 2024, MSAG 2022).

Koszt stosowania pomalidomidu w schematach Pd i PCd w ramach katalogu chemioterapii bez obniżenia ceny będzie wiązał się z wzrostem wydatków budżetowych 11,6 (9,3-13,9) mln zł w roku pierwszym, w związku z objęciem refundacją nowej populacji. W przypadku istotnego obniżenia kosztu pomalidomidu (w związku z wejściem do refundacji leków generycznych) po przeniesieniu substancji do refundowanych w katalogu chemioterapii średni koszt roczny będzie wynosił 2,6-7,5 mln zł rocznie.

Oszacowania wpływu na budżet płatnika związane z wprowadzeniem zmian w programie lekowym oraz objęcia refundacją nowych schematów lekowych,

w tym off-label, są uwarunkowane szeregiem założeń, w tym: prognozowaną liczbą osób, których dotyczy zmiana, przyjętym oszacowaniem kosztu różniącego stan aktualny i nowy, a także funkcjonującą praktyką lekarską związaną z realizacją programu lekowego (leczenia chemioterapią). W ocenie wpływu na budżet płatnika zwraca uwagę niepewność związana z wielkością populacji docelowej.

Główne argumenty decyzji:

- *opcjonalna technologia zawarta w rekomendacjach klinicznych;*
- *umiarkowany wpływ na wydatki płatnika publicznego.*

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.422.0.61.2024 „Pomalidomid we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”; data ukończenia: 22 listopada 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 184/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amlodipinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną amlodipinum we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe.

Uzasadnienie

Wytyczne krajowych i międzynarodowych towarzystw dermatologicznych i reumatologicznych, w tym najnowsza aktualizacja wytycznych EULAR z 2023 r., zgodnie wskazują pochodne dihydropirydyny (do których należy m. in. amlodypina), jako substancje czynne skuteczne i rekomendowane w pierwszej linii leczenia objawu Raynaud'a związanego z twardziną układową.

Od czasu wydania ostatniej opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowej sprawie (Opinia nr 8/2022 z dnia 12 stycznia 2022 r.), nie ukazały się nowe wiarygodne dowody naukowe, które mogłyby wpłynąć na stanowisko Rady.

W związku z powyższym Rada podtrzymuje wcześniejszą pozytywną opinię w zakresie refundacji stosowania amlodypiny w wyżej wymienionym wskazaniu.

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.422.1.52.2024, OT.422.1.58.2024 (Aneks do opracowania nr: BP.4221.5.2022 BP.4221.6.2022) „Amlodypina, nitrendypina we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe”; data ukończenia: 21 listopada 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 185/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną nitrendipinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną nitrendipinum we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe.

Uzasadnienie

Wytyczne krajowych i międzynarodowych towarzystw dermatologicznych i reumatologicznych, w tym najnowsza aktualizacja wytycznych EULAR z 2023 r., zgodnie wskazują pochodne dihydropirydyny (do których należy m. in. nitrendypina), jako substancje czynne skuteczne i rekomendowane w pierwszej linii leczenia objawu Raynaud'a związanego z twardziną układową.

Od czasu wydania ostatniej opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowej sprawie (Opinia nr 7/2022 z dnia 12 stycznia 2022 r.), nie ukazały się nowe wiarygodne dowody naukowe, które mogłyby wpłynąć na stanowisko Rady.

W związku z powyższym Rada podtrzymuje wcześniejszą pozytywną opinię w zakresie refundacji stosowania nitrendypiny w wyżej wymienionym wskazaniu.

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.422.1.52.2024, OT.422.1.58.2024 (Aneks do opracowania nr: BP.4221.5.2022 BP.4221.6.2022) „Amlodypina, nitrendypina we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe”; data ukończenia: 21 listopada 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 186/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną clofarabinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. histiocytoza z komórek Langerhansa (ICD-10: D76.0), ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)

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

- *histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0),*
- *ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0).*

Uzasadnienie

W dniu 31 stycznia 2022 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 15/2022) co do kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną clofarabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych tożsamych z obecnie procedowanym wnioskiem.

Od czasu wydania poprzedniej opinii Rady Przejrzystości nie odnaleziono opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) lub badań pierwotnych dotyczących stosowania klofarabiny we wskazaniu histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH). Odnośnie drugiego wskazania pozarejestacyjnego obejmującego leczenie dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej odnaleziono niskiej jakości badanie Ramaswamy 2022

retrospektywne, kohortowe. Dodatkowo w badaniu nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

Zidentyfikowano także nowe wytyczne kliniczne NCI – National Cancer Institute, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, ESMO - European Society For Medical Oncology, dotyczące wnioskowanych wskazań, tj. ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową u dzieci oraz z zakresu leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa, które wskazują klofarabinę jako jedną z opcji terapeutycznych.

Mając powyższe na uwadze, brak jest doniesień naukowych, wskazujących na potrzebę rewizji poprzedniej opinii Rady odnośnie stosowania klofarabiny we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.53.2024 (aneks do opracowania nr OT.4221.4.2022) „Klofarabina we wskazaniach innych niż określone w ChPL”; data ukończenia: 19 listopada 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 187/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
romiplostym w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. pierwotna
małopłytkowość immunologiczna

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną romiplostym we wskazaniach pozarejestacyjnych: rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP), w ramach proponowanego programu lekowego: B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

Uzasadnienie

Opinia Rady Przejrzystości dotyczy kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną romiplostym we wskazaniach pozarejestacyjnych: rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (pITP), w ramach programu lekowego B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

Na podstawie opracowania nr OT.4221.53.2021. wydano pozytywną opinię nr 14/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku. W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku do opracowania włączono jedno badanie wtórne – de Oliveira 2023 (przegląd systematyczny) oraz jedno badanie pierwotne – Grainger 2023 (otwarte, wieloośrodkowe badanie jednoramienne).

Zgodnie z wynikami przeglądu de Oliveira 2023, pomimo zastrzeżeń metodologicznych, wykazano istotną poprawę ogólnej ($RR=3,62$; $95\%CI$: 1,63; 8,03, $p=0,002$) i trwałej odpowiedzi płytkowej ($RR=6,34$; $95\%CI$: 1,89; 21,23; $p=0,003$) dla leczonych romiplostymem (vs placebo). Nie było istotnej różnicy w zakresie potrzeby stosowania leków ratunkowych, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia czy wystąpienia krwawienia.

Wyniki jednoramiennego badania Grainger 2023 potwierdzały długookresową skuteczność romiplostymu w zakresie odpowiedzi płytkowej, która wystąpiła

u ok. 88% w dowolnym momencie leczenia a w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia utrzymywała się przez ok. 50% czasu. Pacjenci, którzy osiągnęli trwałą odpowiedź płytkową stanowili ponad 5% wszystkich uczestników badania. Profil bezpieczeństwa romiplostymu był zbliżony do dotychczas opublikowanych badań a głównymi zdarzeniami niepożądanymi były krwawienia (z nosa), bóle głowy czy zapalenie nosogardzieli. Wyniki seryjnej biopsji szpiku kostnego wymagane tylko dla populacji europejskiej, nie wykazały żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Zgodnie z danymi bazy WHO (VigiAccess), ok. 4% działań niepożądanych związanych ze stosowaniem romiplostymu dotyczyło wyłącznie populacji pediatrycznej. Od 2019 r. nie odnotowuje się więcej niż 10% działań niepożądanych rocznie. Najwięcej z nich raportowano w zakresie kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Zgodnie z ChPL Nplate (romiplostym), wśród bardzo częstych ($u \geq 1/10$ pacjentów) działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży z pITP wymieniano zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu, biegunkę, wysypkę, gorączkę oraz wylew podskórny.

Zaktualizowane dane nie zmieniają wnioskowania z poprzedniej analizy AOTMiT OT.4221.53.2021.

Odnaleziono dwa zaktualizowane dokumenty wytycznych praktyki klinicznej w populacji pediatrycznej z przetrwałą pITP, tj. rekomendacje polskie PTOiHD 2024 oraz włoskie AIEOP 2022, jak również dokument kanadyjskiej agencji HTA – CADTH 2022, w którym podsumowano aktualne wytyczne praktyki klinicznej w zakresie ww. populacji.

Wszystkie opublikowane dotychczas rekomendacje wskazują na zasadność stosowania agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA, w tym m.in. romiplostymu) w populacji dzieci z przetrwałą pITP. Wskazują na ich dobrą odpowiedź i zmniejszenie częstości krwawień u większości pacjentów.

Rekomendacje polskie (PTOiHD 2024) zalecają ponadto rozszerzenie możliwości zastosowania TPO-TRA w populacji pediatrycznej, nie tylko do pacjentów z przetrwałą czy przewlekłą formą choroby, ale też w określonych i wyjątkowych sytuacjach – wcześniej (podobnie jak w programie lekowym B.97 dot. dorosłych). Mając powyższe na uwadze należy uznać za zasadne kontynuowanie refundacji leków zawierających substancję czynną romiplostym w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. pierwotna małopłytkowość immunologiczna.

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.422.1.54.2024 (aneks do opracowania OT.4221.53.2021) „Romiplostim w ramach programu lekowego »Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)«”; data ukończenia: 20.11.2024 r.