



BP.401.47.2024.BW

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 51/2024
w dniu 9 grudnia 2024 roku
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:00.

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

1. Artur Bachta
2. Małgorzata Bała
3. Małgorzata Dziedziak
4. Katarzyna Galas
5. Marcin Kołakowski
6. Marcin Lipowski
7. Tomasz Młynarski
8. Tomasz Pasierski
9. Anna Socha-Banasiak
10. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej M-Typer do diagnozowania prątka gruźlicy i innych mykobakterioz.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia.
4. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej w zakresie wsparcia diagnostyki i leczenia niepłodności na terenie województwa dolnośląskiego”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Vabinxo (valsartanum + indapamidum) we wskazaniu: leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą walsartanu i indapamidu podawanych jednocześnie w takiej samej dawce jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Oxervate, (cenegerminum) we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa.
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Szkoła rodzenia – program edukacji przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Debrzno na lata 2024-2026”.
9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania ryzyka wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego metodą sekwencjonowania genów dla mieszkańców Gminy Miasta Toruń na lata 2025-2029”.
10. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Rehabilitacja pacjentów onkologicznych z terenu województwa świętokrzyskiego.
11. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej cholecalciferolum we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.
12. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej risedronatum natricum we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.
13. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej azathioprinum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.
14. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej cyclophosphamidum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza.
15. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej acidum folicum we wskazaniu: choroby reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem.
16. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów. Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji omówił główne informacje z raportu w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki M-Typer do diagnozowania prątki gruźlicy i innych mykobakterioz.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Aleksandra Zasada.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Aleksandra Zasada, Marcin Kołakowski i Małgorzata Bała.

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

Ad. 3. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze dane z raportu w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Socha - Banasiak.

W dyskusji Rady udział wzięli: Małgorzata Bała, Anna Socha-Banasiak i Tomasz Pasierski.

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

Ad 4. Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej dot. leczenia niepłodności na terenie województwa dolnośląskiego.

Projekt opinii Rady przedstawiła Anna Socha-Banasiak.

W dyskusji udział wzięli: Tomasz Pasierski, Marcin Kołakowski i Anna Socha-Banasiak.

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

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował kluczowe dane dot. produktu leczniczego Vabinxo (valsartanum + indapamidum), a projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W doprecyzowaniu treści stanowiska Rady udział wzięli: Małgorzata Dziedziak, Tomasz Pasierski i Marcin Kołakowski.

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

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował kluczowe informacje z raportu dot. produktu leczniczego Oxervate (cenegerminum).

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Małgorzata Dziedziak.

Rada doprecyzowała treść stanowiska, w czym udział wzięli: Tomasz Pasierski i Małgorzata Dziedziak.

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

Anna Socha – Banasiak opuściła posiedzenie.

Rada zdecydowała o zmianie kolejności w porządku obrad Rady od pkt 7.

Zmieniony porządek obrad:

7. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Szkoła rodzenia – program edukacji przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Debrzno na lata 2024-2026”.
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki wczesnego wykrywania ryzyka wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego metodą sekwencjonowania genów dla mieszkańców Gminy Miasta Toruń na lata 2025-2029”.
9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Rehabilitacja pacjentów onkologicznych z terenu województwa świętokrzyskiego.
10. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej cholecalciferolum we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.
11. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej risedronatum natricum we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.
12. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej azathioprinum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.
13. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa.
14. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej cyclophosphamidum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza.
15. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej acidum folicum we wskazaniu: choroby reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem.
16. Zakończenie posiedzenia.

Ad 7. Analitik Agencji omówił program polityki zdrowotnej dot. edukacji przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Debrzno, a projekt opinii Rady przedstawiła Katarzyna Galas.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analitik Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dot. profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworu gruczołu krokowego dla mieszkańców Gminy Miasta Toruń.

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

Projekt opinii Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W dalszej dyskusji udział wzięli: Małgorzata Bała, Marcin Lipowski i Tomasz Pasierski.

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

Ad 9. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje dot. programu polityki zdrowotnej z zakresu rehabilitacji pacjentów onkologicznych z terenu województwa świętokrzyskiego.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Małgorzata Bała, Tomasz Pasierski, Małgorzata Dziedziak, Tomasz Młynarski i Marcin Lipowski.

Anna Socha - Banasiak dołączyła na posiedzenie.

Projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W doprecyzowaniu treści opinii udział wzięli: Tomasz Młynarski, Tomasz Pasierski i Małgorzata Bała.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” i 1 głosem „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Małgorzata Dziedziak przedstawiła projekt opinii Rady dotyczący kontynuacji refundacji substancji czynnej cholecalciferolum we wskazaniach pozarejestacyjnych.

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

Ad 11. Projekt opinii Rady dot. substancji czynnej risedronatum natrium we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawiła Małgorzata Dziedziak.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 12. Artur Bachta przedstawił projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniach pozarejestacyjnych.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 13. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze dane z raportu dot. produktu leczniczego Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy).

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Tomasz Pasierski, Małgorzata Bała i Marcin Kołakowski.

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

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Małgorzata Bała.

W doprecyzowaniu treści stanowiska Rady udział wzięli: Tomasz Pasierski, Małgorzata Bała, Małgorzata Dziedziak i Marcin Kołakowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 12 do protokołu).

Ad 14. Projekt opinii dla substancji czynnej cyclophosphamidum we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawiła Aleksandra Zasada.

W doprecyzowaniu treści opinii Rady udział wzięli: Aleksandra Zasada i Tomasz Pasierski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

Ad 15. Projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji substancji czynnej acidum folicum we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawił Artur Bachta.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 14 do protokołu).

Ad 16. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:30.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 140/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Wyrób medyczny M -Typer do diagnozowania prątką gruźlicy
i innych mykobakterioz ” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Wyrób medyczny M -Typer do diagnozowania prątką gruźlicy i innych mykobakterioz” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

*Gruźlica jest chorobą zakaźną wywoływaną przez prątki kwasooporne z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* i *M. africanum*). Najczęściej występującą postacią gruźlicy jest postać płucna, a postać pozapłucna może atakować m.in. węzły chłonne, układ moczowo-płciowy, układ kostno-stawowy, ośrodkowy układ nerwowy. Jednym z najważniejszych czynników wpływających na globalną epidemię gruźlicy jest lekooporność prątków, która może przybierać różne formy (oporność na jeden lub kilka leków, charakter naturalny lub nabyty). Coraz częściej szczepy gruźlicy wielolekoopornej MDR-TB (ang. multidrug-resistant tuberculosis) nabywają dodatkową oporność, w następstwie osiągając postać wielolekooporną pre-XDR-TB (ang. pre-extremely drug-resistant tuberculosis) oraz wielolekooporną rozszerzoną XDR-TB (ang. extremely drug-resistant tuberculosis).*

*Mykobakteriozy to choroby wywoływane przez prątki niegruźlicze, określane jako NTM (ang. nontuberculous mycobacteria), prątki inne niż gruźlicze MOTT (ang. mycobacteria other than tuberculosis) lub atypowe (NTM, MOTT; *M. avium complex* [MAC – *M. avium* i *M. intracellulare*], *M. fortuitum complex*, *M. kansasii*). Techniki identyfikacji molekularnej, w tym sekwencjonowanie całego genomu, pozwoliły zidentyfikować około 200 gatunków NTM.*

Rozpoznanie gruźlicy stawiane jest na podstawie objawów choroby i wyników badań diagnostycznych, w tym badania RTG płuc oraz badań dodatkowych pozwalających na potwierdzenie diagnozy. Jako badanie dodatkowe, wykorzystuje się metodę posiewu pobranego materiału z miejsc zmienionych chorobowo. Metoda posiewu stanowi obecnie złoty standard diagnostyki gruźlicy

charakteryzujący się wysoką czułością i swoistością. Podstawowym materiałem do badania jest plwocina. U chorych z podejrzeniem gruźlicy należy zlecić ≥ 3 -krotne badanie plwociny metodą rozmazu i hodowli na podłożu stałym i płynnym (u pacjentów z dużym podejrzeniem choroby również bronchoskopię). Należy wykonać badanie histologiczne wycinka podejrzanego zmiany. Jedną próbkę plwociny należy poddać badaniu szybkim testem molekularnym wykrywającym materiał genetyczny prątków gruźlicy oraz jednoczesną oporność na leki. U pacjentów z dużym klinicznym podejrzeniem gruźlicy możliwe jest rozpoczęcie leczenia przeciwprątkowego bez względu na wynik przeprowadzonych badań. Utajone zakażenie gruźlicą stwierdza się przede wszystkim na podstawie testu uwalniania interferonu gamma (ang. interferon γ release assay, IGRA) lub skórny test tuberkulinowy (ang. tuberculin skin test, TST).

Ocenianą technologią medyczną stanowi wyrób medyczny M-Typer opracowany przez firmę Centrum Medycyny Klinicznej DiMedical Sp. z o.o., który jest metodą identyfikacji prątków gruźlicy i innych mykobakterii w oparciu o chromatografię cieczową z tandemową spektrometrią mas (ang. liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LC-MS/MS). Jest złożony z oprogramowania i odczynników o zbiorczej nazwie M-Typer. Przeprowadzenie badań diagnostycznych z użyciem wyrobu medycznego M-Typer wymaga zastosowania chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas i sprzętu pomocniczego.

Wyrób medyczny M-Typer do diagnostyki gruźlicy i innych mykobakterioz stanowił przedmiot oceny AOTMiT na przełomie 2022 i 2023 r. Na podstawie raportu analitycznego Agencji, Rada Przejrzystości wydała negatywne stanowisko, natomiast Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dowody naukowe, rekomendacje towarzystw naukowych, opinie ekspertów oraz wyniki przeprowadzonych analiz, uznał, że na dzień oceny nie jest możliwe przedstawienie jednoznacznej opinii o zasadności lub braku zasadności rutynowego stosowania (finansowania) oprogramowania M-Typer i odczynnika M-Typer do diagnostyki gruźlicy i innych mykobakterioz w Polsce.

Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukiwania baz informacji naukowej nie odnaleziono nowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Odnaleziono 19 wytycznych praktyki klinicznej, w tym 14 dotyczących diagnostyki gruźlicy (WHO 2024a, WHO 2024b, NICE 2024, USPSTF 2023, WHO 2022a, WHO 2022b, CTS 2022a, CTS 2022b, CDNA 2022, AAP 2021, ATS CDC ERS IDSA 2019, ATS IDSA CDC 2017, ERS ECDC 2017, PTChP 2013) i 5 dotyczących mykobakterioz innych niż gruźlica (BCCDC 2022, ATS ERS ESCMID IDSA 2022, ATS ERS ESCMID IDSA 2020, BTS 2017, ATS IDSA 2007), opublikowanych w latach 2007–2024. W żadnym z dokumentów wytycznych praktyki klinicznej dotyczącym diagnostyki

gruźlicy (zarówno aktywnej postaci choroby jak i zakażenia MTB) nie wymieniono metod diagnostycznych wykorzystujących spektrometrię mas. W dwóch dokumentach wytycznych wśród metod stosowanych w diagnostyce mykobakterioz wywołanych przez NTM wymieniono metody oparte na spektrometrii mas (ATS ERS ESCMID IDSA 2022, BTS 2017). Wskazano, że nie wszystkie gatunki i podgatunki NTM można rozróżnić tą metodą, a techniki wykorzystujące spektrometrię mas dają dobre rezultaty w przypadku czystych posiewów.

W wytycznych podkreślono rolę diagnostyki w identyfikacji utajonego zakażenia prątkami gruźlicy, zwłaszcza w grupach ryzyka, wskazując, że jej podstawą są testy immunologiczne: skórny test tuberkulinowy (TST) oraz test wydzielania interferonu-gamma (IGRA) (NICE 2024, USPSTF 2023, WHO 2022a/b, CTS 2022b, AAP 2021, ATS IDSA CDC 2017, ERS ECDC 2017, PTChP 2013). Wytyczne wskazują, że podstawą diagnostyki aktywnej gruźlicy jest diagnostyka obrazowa (RTG i TK klatki piersiowej) i zaawansowane testy mikrobiologiczne, które obejmują zarówno techniki klasyczne, jak i nowoczesne testy molekularne (NICE 2024, CTS 2022a, ERS ECDC 2017). Zaleca się potwierdzenie wyniku badania innymi metodami diagnostycznymi np. posiewem (CDNA 2022, ATS IDSA CDC 2017, ERS ECDC 2017). Diagnostyka chorób płuc wywołanych NTM obejmuje kryteria: kliniczne, radiologiczne (w tym RTG i TK płuc) oraz mikrobiologiczne (ATS ERS ESCMID IDSA 2022, BCCDC 2022, BTS 2017, ATS IDSA 2007). Do celów diagnostycznych zaleca się uzyskanie ≥ 2 dodatnich wyników posiewu z plwociny, w których zidentyfikowano ten sam gatunek NTM. Jako złoty standard wskazuje się posiew z plwociny, popłuczyn oskrzelowych lub płukania oskrzeli, biopsji transbronchialnej lub innej biopsji płuc (ATS ERS ESCMID IDSA 2022, BCCDC 2022, BTS 2017).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono informacji dotyczących wykorzystania badań diagnostycznych opartych o analizę kwasów mikołowych z wykorzystaniem tandemowej spektrometrii mas w innych krajach. Nie zidentyfikowano żadnych informacji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii (wyrób medyczny M-Typer) oraz innych metod identyfikacji mykobakterii opartych o analizę kwasów mikołowych.

Problem ekonomiczny

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2025–2027). W jej ramach oszacowano koszty w ramach dwóch scenariuszy zakładających uwzględnienie diagnostyki gruźlicy i innych mykobakterioz za pomocą wyrobu medycznego M-Typer jako świadczenia gwarantowanego. W scenariuszu 1. przyjęto założenie producenta wyrobu medycznego M-Typer o wykonywaniu badania M-Typer w 4 laboratoriach. Scenariusz 2., w którym założono możliwość wykonania badania M-Typer w 36 laboratoriach, uwzględnia obecną strukturę systemu

diagnostyki gruźlicy i innych mykobakterioz, w którym funkcjonują 53 laboratoria. W obu scenariuszach dokonano oszacowania kosztów w 3 wariantach: podstawowym, uwzględniającym najbardziej prawdopodobne wartości parametrów wykorzystanych w analizie oraz minimalnym i maksymalnym, w których uwzględniono zakres wartości odzwierciedlający niepewność oszacowania dla liczebności populacji (w zakresie $\pm 20\%$).

Wprowadzenie ocenianych zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i leczenia szpitalnego wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy. Łączne koszty inkrementalne (AOS i LSz) w latach 2025–2027 wariantu podstawowego wynoszą odpowiednio:

- scenariusz 1: 1. rok: ██████████ zł, 2. rok: ██████████ zł, 3. rok: ██████████ zł, łącznie: ██████████ zł,
- scenariusz 2: 1. rok: ██████████ zł, 2. rok: ██████████ zł, 3. rok: ██████████ zł, łącznie: ██████████ zł.

Główną składową kosztów stanowią koszty stałe (inwestycyjne) obejmujące: dzierżawę spektrometrów masowych, koszty adaptacji pracowni spektrometrii mas, dodatkowej aparatury laboratoryjnej, koszty pracownicze oraz koszt licencji na korzystanie z wyrobu medycznego M-Typer. W scenariuszu 1. stanowią one ██████████ kosztów łącznych, w scenariuszu 2 – ██████████. Koszty zmienne, zależne od liczby pacjentów, mają znacząco mniejszy udział w kosztach łącznych – odpowiednio ██████████ w scenariuszu 1. i ██████████ w scenariuszu 2. Wysokie koszty stałe (inwestycyjne) związane z uruchomieniem możliwości wykonywania badań z użyciem wyrobu medycznego M-Typer są przyczyną znacznej różnicy kosztów między scenariuszami. Koszty te, w przeliczeniu na 1 laboratorium, wynoszą ok. 780 tys. rocznie (bez rocznego kosztu licencji wynoszącego ok. ██████████ mln zł).

Główne argumenty decyzji

- Brak opublikowanych aktualnych danych naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyrobu medycznego M-Typer do diagnozowania prątku gruźlicy i innych mykobakterioz opartego na technologii spektrometrii mas;
- W wytycznych praktyki klinicznej dotyczących diagnostyki gruźlicy (zarówno aktywnej postaci choroby jak i zakażenia MTB) nie wymieniono metod diagnostycznych wykorzystujących spektrometrię mas;
- Wprowadzenie ocenianych zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i leczenia szpitalnego wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy.

- *Brak nowych danych zmieniających negatywną rekomendację z 2023 r.*

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.420.12.2024 „Wyrób medyczny M-Typer do diagnozowania prątka gruźlicy i innych mykobakterioz – Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej”; data ukończenia: 4.12.2024.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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

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) i, 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 2023 r., poz. 826 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. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

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

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 141/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil
we wskazaniu: adrenoleukodystrofia

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Adrenoleukodystrofia (ALD) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, występująca u płci męskiej. W obrazie klinicznym dominują objawy takie jak: padaczka, ataksja, otępienie, niedoczynność kory nadnerczy, głuchota, zaburzenia wzroku. W ALD można wyróżnić 3 główne typy kliniczne: postępująca adrenomieloneuropatia (AMN), szybko postępujące mózgowie ALD, (ang. cerebral ALD, cALD) oraz niedoczynność nadnerczy (ang. adrenal insufficiency).

Oceniany środek spożywczy był już kilkakrotnie analizowany przez Agencję we wskazaniu ALD. W 2021 r. wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji nr 110/2021 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka Lorenzo's Oil we wskazaniu adrenoleukodystrofia w subpopulacji bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w MRI.

Dowody naukowe

Wg wytycznych międzynarodowych zawartych w Konsensus 2022, zależnie od postaci ALD, zalecane są różne terapie. Dla cALD wskazane są allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek hematopoetycznych, dla AMN – leczenie wspomagające (zmniejszające ból, spastyczność oraz podtrzymujące jakość i komfort życia) oraz dla niedoczynności nadnerczy – terapia zastępcza z użyciem glukokortykosteroidów lub mineralokortykoidowa. Autorzy wskazują na brak wystarczających dowodów na skuteczność stosowania Lorenzo's Oil w leczeniu ALD, mimo iż zmniejsza on poziom bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very-long-chain fatty acid, VLCFA) w osoczu.

Wg danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym Fatouh 2022, stosowanie Lorenzo's Oil może wykazywać korzystne działanie, gdy podawany jest we wczesnym przebiegu choroby u dzieci bezobjawowych. Nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych poza przejściową małopłytkowością bez krwawienia.

Wyniki badań jednoramiennych zidentyfikowanych w ramach wcześniejszych raportów (Uziel 1991, Aubourg 1993, van Geel 1999) wskazują, że podawanie Lorenzo's Oil nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby u pacjentów, u których wystąpiły już objawy neurologiczne (oraz zmiany widoczne w badaniu MRI). W badaniu Moser 2005 wykazano, iż olej ten ma działanie profilaktyczne u pacjentów bezobjawowych neurologicznie, którzy mają normalny obraz rezonansu magnetycznego (MRI). W publikacji Moser 2005 i Korenke 1995 wskazano, iż długoterminowe obniżenie poziomu VLCFA C26:0 może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowości potwierdzanych wynikiem badania MRI u pacjentów z bezobjawowym przebiegiem ALD. Dodatkowo, w publikacji Ahmed 2016 (wyniki opracowano na podstawie danych z jednoramiennego, otwartego badania dotyczącego 104 pacjentów) autorzy wskazują, że podawanie Lorenzo's Oil znacząco obniża nieprawidłowo wysokie stężenie C26:0 w osoczu u pacjentów z X-ALD, jednak potrzebne są dalsze badania oceniające wpływ tego oleju na prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości MRI mózgu.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniach były: trombocytopenia, leukocytopenia i wzrost poziomu enzymów wątrobowych.

Nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości dotyczących stosowania Lorenzo's Oil w analizowanym wskazaniu. Należy jednak mieć na uwadze, iż adrenoleukodystrofia stanowi wskazanie rzadkie.

Problem ekonomiczny

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie ponad 2,0 mln zł rocznie.

Główne argumenty decyzji

- Wg aktualnych wytycznych klinicznych brakuje dowodów naukowych wskazujących na skuteczność ocenianej terapii.
- Bardzo wysoki i narastający koszt produktu.

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.4211.37.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.29.2021) „Lorenzo’s Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia”; data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 192/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie
wsparcia diagnostyki i leczenia niepłodności na terenie Województwa
Dolnośląskiego na lata 2025-2027”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie wsparcia diagnostyki i leczenia niepłodności na terenie Województwa Dolnośląskiego na lata 2025-2027”.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt PPZ przesłany przez województwo dolnośląskie w zakresie diagnozowania i leczenia niepłodności. W projekcie zaplanowano przeprowadzenie szkoleń dla personelu medycznego oraz skoordynowanej, kompleksowej diagnostyki niepłodności (obejmującej indywidualnie dobrane badania laboratoryjne i obrazowe oraz konsultacje specjalistyczne) i leczenia niepłodności (obejmującego leczenie farmakologiczne, procedury wspomaganego rozrodu i leczenie chirurgiczne). Populację docelową w części szkoleniowej stanowią będą lekarze specjaliści (w dziedzinie ginekologii i położnictwa, endokrynologii i urologii) oraz położne (co najmniej 150 osób), natomiast w zakresie diagnostyki i leczenia niepłodności – pary pozostające w związku małżeńskim lub partnerskim, z niezdiagnozowaną do tej pory niepłodnością, bezskutecznie starające się o zajście w ciążę przez okres co najmniej 12 miesięcy (w przypadku kobiet poniżej 35 r.ż.) lub przez okres co najmniej 6 miesięcy (w przypadku kobiet w wieku 35 lat i więcej) (co najmniej 690 par). Okres realizacji programu został wyznaczony na lata 2025-2027. Koszt całkowity oszacowano na 3 000 000 zł. Program finansowany będzie z budżetu województwa dolnośląskiego.

PPZ województwa dolnośląskiego pn. „Program polityki zdrowotnej w zakresie wsparcia diagnostyki i leczenia niepłodności na terenie Województwa Dolnośląskiego” był już opiniowany przez Agencję w październiku br. i otrzymał opinię negatywną. W aktualnej wersji programu uwzględniono większość uwag zawartych w opinii Prezesa Agencji, m.in. przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące zaplanowanych form leczenia niepłodności. Zostały one również uwzględnione w budżecie programu.

W projekcie programu przedstawiono sytuację epidemiologiczną korespondującą z wybranym problemem zdrowotnym. Odniesiono się do danych ogólnopolskich, europejskich, ogólnopolskich oraz regionalnych.

W programie prawidłowo opisano: populację docelową oraz interwencje, organizację PPZ, proces monitorowania i ewaluacji oraz koszty. Sprecyzowano cele główne i szczegółowe, jednak nie przytoczono doświadczeń innych JST, na podstawie których oszacowano wartości docelowe. Ponadto w przypadku miernika nr 1 wartość docelowa (70 par) nieznacznie różni się od wskazanej w celu głównym (69 par), co wymaga wyjaśnienia.

Należy wskazać, że zaproponowane przez wnioskodawcę działania diagnostyczne i w zakresie poradnictwa wydają się być zgodne z aktualnymi wytycznymi (PTMRIE/PTG 2018, NHMRC 2017, ESHRE 2015, EBCOG 2014, NICE 2013). W ramach programu zaplanowano również interwencje z zakresu leczenia niepłodności, obejmujące dostosowane do wskazań indywidualnych pacjentów zachowawcze leczenie farmakologiczne, procedury wspomaganego rozrodu (w tym: inseminacja domaciczna, indukcja owulacji, stymulacja jajników) oraz leczenie chirurgiczne, mające na celu wyleczenie zdiagnozowanych problemów zdrowotnych lub ograniczenie ich wpływu na niepłodność (np. biopsja jajnika, laparoskopowe usunięcie zrostów, plastyka jajowodu i jajnika, usunięcie mięśniaka macicy, histeroskopowe wycięcie zmiany chorobowej macicy, zabiegi powrózka nasiennego). Program nie zakłada możliwości przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego, co w niektórych sytuacjach klinicznych stanowi jedyną formę leczenia niepłodności.

Główne argumenty decyzji:

- W leczeniu nie uwzględniono wszystkich dostępnych metod leczenia niepłodności (m.in. zapłodnienia pozoustrojowego), co wyklucza możliwość zastosowania adekwatnej do potrzeb medycznych terapii dla każdej z par.
- Większość przedstawionych procedur diagnostycznych i terapeutycznych jest aktualnie refundowana przez NFZ.

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.431.83.2024 „Program polityki zdrowotnej w zakresie wsparcia diagnostyki i leczenia niepłodności na terenie Województwa Dolnośląskiego” realizowany przez: Województwo Dolnośląskie, Warszawa, grudzień 2024 oraz Aneksu „Programy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 142/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Vabinxo (walsartan + indapamid)
we wskazaniu: leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vabinxo (walsartan + indapamid), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 160 mg + 1,5 mg, 30 tabl., GTIN 03838989768560, we wskazaniu: w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą walsartanu i indapamidu podawanych jednocześnie w takiej samej dawce jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Objęcie refundacją preparatu dwuskładnikowego u chorych odpowiednio kontrolowanych za pomocą już refundowanych preparatów jednoskładnikowych podawanych jednocześnie w takiej samej dawce. Refundowane są już inne preparaty dwuskładnikowe oparte o te same lub zbliżone klasy leków.

Dowody naukowe

Opierają się na trzech nieopublikowanych badaniach biorównoważności przeprowadzonych przez wnioskodawcę.

Z drugiej jednak strony preparaty dwuskładnikowe, jako takie, są zalecane we wszystkich dostępnych wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego.

Problem ekonomiczny

Przechodzenie z leczenia dwoma preparatami na preparat dwuskładnikowy przyniesie oszczędności.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Vabinxo jest tańsze od terapii WAL+IND, tj. terapią produktami zawierającymi walsartan i indapamid, ale w osobnych preparatach. Różnica kosztów wynosi 75,11 zł z perspektywy NFZ i 69,16 zł z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Vabinxo spowoduje spadek wydatków NFZ o 601 tys. zł w I roku

i o 993 tys. zł w II roku refundacji. Z perspektywy wspólnej nastąpi spadek kosztów inkrementalnych o 554 tys. W I roku i o 915 tys. w II roku refundacji.

W wypadku uzyskania refundacji preparat będzie konkurował z innymi licznymi dostępnymi na rynku preparatami złożonymi typu inhibitor ACE lub sartan + diuretyk.

Nie można więc zakładać poszerzenia leczonej populacji.

Główne argumenty decyzji

- *Wytyczne towarzystw naukowych zalecające stosowanie preparatów dwuskładnikowych w leczeniu nadciśnienia.*
- *Swoboda konkurencji między podmiotami wytwarzającymi preparaty dwuskładnikowe.*
- *Oszczędności z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.*

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.423.0.13.2024 „Vabinox (walsartan + indapamid) we wskazaniu leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego” data ukończenia: 25.11.2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 143/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Oxervate
(cenegermina) we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki
u osób dorosłych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Oxervate (cenegermina), krople do oczu, roztwór, 20 mcg/ml, we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Neurotroficzne zapalenie rogówki (Keratopatia Neurotroficzna, Neurotrophic keratitis, NK) jest chorobą oka, w której uszkodzenie nerwu trójdzielnego zaopatrującego powierzchnię oka powoduje utratę czucia i ubytki, a to z kolei powoduje wewnętrzkomórkowy obrzęk, zaburzenia gojenia nabłonka, utratę komórek oraz owrzodzenia. Przyczynami NK mogą być: choroby infekcyjne, oparzenia, stosowanie soczewek kontaktowych, przewlekłe leczenie miejscowe, porażenie nerwu V oraz choroby układowe. NK można podzielić na trzy stadia, z których stadium 1. to zmiany nabłonka rogówki (tj. choroba łagodna), stadium 2. to utrzymujące się ubytki nabłonka (tj. choroba umiarkowana), a stadium 3. to owrzodzenie rogówki z zajęciem zrębu (tj. choroba ciężka).

Neurotroficzne zapalenie rogówki jest klasyfikowane jako rzadka choroba, z szacowaną częstością występowania mniejszą niż 1,6/10 000 przypadków. Ocenia się, że do NK dochodzi u średnio 6% przypadków opryszczkowego zapalenia rogówki (HSV), 12,8% przypadków półpaścowego zapalenia (VZV), 2,8% pacjentów po operacji z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego.

Dowody naukowe

W analizie klinicznej uwzględniono 2 przeglądy systematyczne Roumeau 2022, Luo Tang 2024 oraz 2 badania RCT: Bonini 2018 oraz Pflugfelder 2020.

Przeglądy systematyczne

Celem przeglądu systematycznego Rameau 2022 była ocena skuteczności farmakologicznych i chirurgicznych metod leczenia neurotroficznego zapalenia rogówki. Do chirurgicznych metod zaliczono przeszczep błony owodniowej (AMT) i neurotyzację, zaś do niechirurgicznych krople do oczu z rekombinowaną

postacią ludzkiego czynnika wzrostu (cenegermina) oraz autologiczną surowicę (AS). Wyżej wymienione metody zdefiniowano jako specyficzne terapie. Do niespecyficznych metod zaliczono środki nawilżające (lubrykanty).

Odsetek pacjentów uzyskujących wygojenie rogówki nie różnił się pomiędzy ocenianymi specyficznymi metodami leczenia: krople do oczu z cenegerminą: 75% [95%CI: 46; 104]; AS: 92% [95%CI: 86; 98]; neurotyzacja: 99% [95%CI: 95; 103]; AMT: 86% [95%CI: 78; 94]. Przy czym autorzy przeglądu zwracają uwagę na znaczną heterogeniczność wyników.

Wszystkie specyficzne terapie charakteryzowały się większym odsetkiem pacjentów z całkowitym wygojeniem rogówki w porównaniu do nieswoistego leczenia (głównie preparatów nawilżających) – odsetki te wyniosły 92% i 87% odpowiednio dla zabiegów chirurgicznych i terapii farmakologicznych w porównaniu do 23% w przypadku niespecyficznego leczenia z zastosowaniem lubrykantów. Jedynie zastosowanie NGF i AMT wykazało istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku.

Celem przeglądu Luo Tang 2024 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa czynników wzrostu nerwów (w tym cenegerminy) w leczeniu neurotroficznego zapalenia rogówki. Do metaanalizy włączono 4 badania, obejmujące łącznie 293 pacjentów: Pflugfelder 2020, Bonini 2018, Bonini 2018b i Li 201122.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała istotną statystycznie przewagę NGF nad terapią standardową w zakresie całkowitego wygojenia rogówki – szansa wystąpienia kompletnego wygojenia była 2-krotnie wyższa w grupie badanej względem ramienia komparatora (OR = 2,23, 95%CI: 1,41; 3,54).

Ponadto, w grupie CEN w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie statystycznie wyższy wskaźnik poprawy ostrości wzroku (OR = 1,97, 95% CI: 1,11; 3,47). W zakresie progresji choroby oraz analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

Badania RCT

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oxervate oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach RCT - Bonini 2018 i Pflugfelder 2020, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą nośnik. W obu badaniach cenegerminę w dawce 20 µg/ml podawano 6 razy na dobę, a okres stosowania wynosił 8 tygodni.

Wyniki badania Pflugfelder 2020 wskazują na IS przewagę CEN vs nośnik w zakresie wygojenia przetrwałego ubytku nabłonka lub owrzodzenia rogówki po 8 tyg. leczenia (69,6% vs 29,2%; różnica między grupami 40,4%; 95% CI: 14,2; 66,6; p = 0,006). W porównaniu z grupą kontrolną leczenie cenegerminą wiązało się także ze znamienym zmniejszeniem wielkości zmiany oraz redukcją progresji choroby w ciągu 8 tygodni leczenia. Nie odnotowano IS różnic w odniesieniu do II-rzędowych punktów końcowych, tj. średniej zmiany BCDVA (ang. Best

Corrected Distance Visual Acuity Score) od wizyty początkowej do tygodnia 8; poprawy wrażliwości rogówki wewnątrz zmiany chorobowej (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego >0 , w 8. tygodniu), całkowitej przejrzystości rogówki w 8. tygodniu.

Zgodnie z wynikami badania Bonini 2018 wykazano IS przewagę CEN vs nośnik w zakresie całkowitego wygojenia rogówki po 4 tyg. i 8 tyg. leczenia (różnica w % w odniesieniu do całkowitego wygojenia po 4 i 8 tyg. terapii: 38,4% (97,06%CI: 18,96; 57,83), $p < 0,001$; 30,9% 97,06%CI (10,60; 51,13), $p=0,002$).

Wyniki nie osiągnęły poziomu IS w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których uzyskano całkowitą przejrzystość rogówki, średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali w stosunku do pomiaru początkowego i poprawy wrażliwości rogówki (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego).

Leczenie było dobrze tolerowane przez chorych, a działania niepożądane występowały głównie miejscowo, miały łagodne nasilenie i przemijający charakter. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był ból oka.

Wyniki pozostałych badań prospektywnych oraz badań retrospektywnych wskazują na skuteczność kliniczną stosowania cenegerminy u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki, w tym przede wszystkim w zakresie gojenia ubytków nabłonka i owrzodzeń.

Zgodnie z ChPL Oxervate do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki, leczonych produktem leczniczym OXERVATE podczas badań klinicznych należy ból oka (11,1%), zapalenie oka (8,3%), które może obejmować stan zapalny komory przedniej oka i krwotok do komory przedniej oka, zwiększone łzawienie (5,6%), z objawami takimi jak wydzielina oczna; ból powiek (5,6%) i wrażenie obecności ciała obcego w oku (5,6%). Ból oka był najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym; kolejne to podrażnienie oka i nieprawidłowe odczucie w oku, w zakresie całej populacji leczonej produktem leczniczym (tj. populacji włączonej do badań klinicznych również w związku ze wskazaniem innymi niż neurotroficzne zapalenie rogówki).

W odnalezionym Konsensusie Ekspertów z 2021 r. u pacjentów bez względu na stopień neurotroficznego zapaleniem rogówki zaleca się stosowanie sztucznych łez, niezawierających konserwantów, zamknięcie punktów łzowych i stosowanie kropeł z osocza bogatopłytkowego/surowicy autologicznej czy krwi pępowinowej. W przypadku pacjentów w 2. stadium choroby, zarekomendowano, oprócz analizowanej technologii, stosowanie miejscowych antybiotyków bez konserwantów, inhibitorów metaloproteinaz macierzy, takich jak tetracykliny, soczewek terapeutycznych, świeżo mrożonej błony owodniowej.

W przypadku 3. stadium choroby rekomendowane są dodatkowo: syntetyczny klej tkankowy, przeszczep błony owodniowej i neurotyzacja rogówki.

Reasumując należy podkreślić, iż brak jest jednoznacznych zaleceń w zakresie pozycjonowania poszczególnych terapii oraz zarejestrowanych produktów leczniczych innych niż Oxervate. Możliwości terapeutyczne zależą w dużym stopniu od ośrodka i/lub stanu/preferencji pacjenta.

Problem ekonomiczny

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji koszt dla NFZ leczenia jednego pacjenta przez okres 8 tygodni wyniesie ok. 475 587 PLN. Natomiast koszt leczenia populacji w wariancie uśrednionym (1 232 pacjentów) wyniesie ok. 586 mln PLN.

Główne argumenty decyzji

- *Choroba rzadka;*
- *Dowody naukowe wskazują na wymierną korzyść stosowania ocenianej technologii;*
- *Sposób postępowania wskazywany w wytycznych jako jedna z dostępnych opcji leczenia.*

Uwaga Rady:

Rada uważa, że technologia powinna być stosowana jedynie w 3 stadium choroby.

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.4211.32.2024 „Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych”, data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 193/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
o projekcie programu „Szkoła rodzenia – program edukacji
przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Debrzno na lata
2024-2026”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Szkoła rodzenia – program edukacji przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Debrzno na lata 2024-2026” pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.

Uzasadnienie

Projekt PPZ z zakresu opieki okołoporodowej został zaplanowany na lata 2024-2026. Populację docelową opiniowanego projektu stanowią kobiety ciężarne zamieszkujące gminę Debrzno (ok. 55 kobiet ciężarnych w skali roku) wraz z osobami towarzyszącymi.

W treści Projektu wskazano, że „biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne oraz możliwości finansowe planowany program polityki zdrowotnej obejmie w ciągu 3 lat około 30 kobiet ciężarnych wraz z osobami towarzyszącymi – łącznie około 60 osób”. Przy czym w części dot. budżetu przedstawiono koszty całkowite oszacowane na 2-letni okres realizacji PPZ przy założeniu włączenia do niego 20 kobiet rocznie. Istnieje zatem rozbieżność w zakresie liczby osób, która zostanie włączona do PPZ.

Kryterium włączenia do programu dla kobiet ciężarnych stanowi skierowanie od lekarza ginekologa z zaświadczeniem o braku przeciwwskazań do uczestnictwa w szkole rodzenia oraz zamieszkiwanie na terenie gminy Debrzno. Kryterium wyłączenia z programu dla kobiet ciężarnych stanowi brak zgody lekarza prowadzącego na uczestnictwo w zajęciach prowadzonych w ramach szkoły rodzenia.

W ramach programu przewidziano kampanię informacyjną oraz kursy w szkole rodzenia z zakresu edukacji przedporodowej. Jeden cykl kursu składał się będzie z 8 spotkań, trwających po 2 godziny każde. Zaznaczono, że w ramach każdego cyklu podczas 16 godzin zostaną zrealizowane 4 bloki tematyczne. W ramach „1 bloku tematycznego” wskazano następujące tematy: pakowane torby do szpitala, wyprawka dla mamy i dziecka, kosmetyki, które warto zakupić oraz formalności, które należy dopełnić po urodzeniu dziecka. Zaznaczono, że „2 blok

tematyczny” będzie obejmował zagadnienia takie jak: przygotowanie do aktywnego porodu i poród, pozycje wertykalne w porodzie, przygotowanie mięśni dna miednicy, farmakologiczne i niefarmakologiczne metody leczenia bólu porodowego oraz ochrona/nacięcie krocza oraz cięcie cesarskie. Z kolei „3 blok tematyczny” dotyczył będzie następujących tematów: karmienie piersią: dlaczego warto karmić piersią, jak się przygotować do karmienia, najczęstsze problemy związane z karmieniem i jak sobie z nimi poradzić oraz karmienie butelką. Natomiast „4 blok tematyczny” będzie obejmował: połóg w ujęciu fizycznym i emocjonalnym oraz instrukcja obsługi noworodka - fizyczne i emocjonalne aspekty połogu - jak sobie radzić z bólem i smutkiem, potrzeba wsparcia i odpuszczenia oraz przygotowanie do opieki nad noworodkiem.

Wnioskodawca podkreślił, że w ramach planowanego programu przewiduje się 12 godzin zajęć teoretycznych, w tym ćwiczeń umiejętności np. oddychania, przewijania oraz 4 godziny ćwiczeń gimnastycznych. Zaznaczono, że rocznie planowane są cztery kursy, przy czym jedna grupa będzie liczyła maksymalnie 10 osób (5 kobiet ciężarnych wraz z osobami towarzyszącymi).

Koszt całkowity programu został oszacowany na 29 000 zł (14 500 zł rocznie). W treści projektu przedstawiono koszty jednostkowe oraz koszty całkowite przeznaczone na realizację programu. W kosztach jednostkowych wskazano: 650 zł/rok – koszt udziału w pełnym kursie szkoły rodzenia jednej kobiety wraz z ew. osobą towarzyszącą oraz 1 500 zł/rok – koszty promocji (reklama w mediach lokalnych, ulotki, plakaty). Program ma zostać sfinansowany ze środków budżetowych gminy Debrzno.

Uwagi Rady:

- Doprecyzowanie liczebności populacji, która skorzysta z Programu;
- Uszczegółowienie opisu etapów i działań, które mają być podejmowane w Programie;
- Prawidłowe sformułowanie celu głównego, celu szczegółowego nr 2 i mierników efektywności.

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.431.78.2024 „Szkoła rodzenia – program edukacji przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Debrzno na lata 2024-2026” realizowany przez: Gminę Debrzno”; data ukończenia: grudzień 2024 oraz Aneksu „Programy z zakresu opieki nad kobietą ciężarną i w połogu ze szczególnym uwzględnieniem edukacji przedporodowej (szkoły rodzenia) – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2021 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 194/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania ryzyka wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego metodą sekwencjonowania genów dla mieszkańców Gminy Miasta Toruń na lata 2025-2029”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania ryzyka wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego metodą sekwencjonowania genów dla mieszkańców Gminy Miasta Toruń na lata 2025-2029”.

Uzasadnienie

Projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego jakim jest rak gruczołu krokowego (RGK). Z podwyższonym ryzykiem rozwoju RGK związane są przede wszystkim następujące czynniki: wiek, czynniki genetyczne, rasa i pochodzenie etniczne, otyłość oraz dieta wysokotłuszczowa.

Głównym celem programu jest „zwiększenie o 100 przypadków, skuteczności wykrywania ryzyka wystąpienia nowotworów gruczołu krokowego u mężczyzn mieszkających na terenie Gminy Miasta Toruń, ze szczególnym uwzględnieniem osób z grup ryzyka, w latach 2025-2029, poprzez wykonanie działań diagnostycznych”.

Populację docelową stanowią będą mężczyźni w wieku od 50 do 69 r.ż. posiadający wskazania epidemiologiczne i medyczne w zakresie działań diagnostycznych oraz mężczyźni od 18 r.ż. w zakresie działań edukacyjnych. Kwalifikacyjną wizytę lekarską zaplanowano dla 2 200 osób (440/rok), natomiast badania diagnostyczne oraz konsultacje specjalistyczne dla 440 osób (88/rok). O przystąpieniu do programu będzie decydowała kolejność zgłoszeń.

W ramach interwencji w programie zaplanowano działania informacyjno-edukacyjne, kwalifikacyjną wizytę lekarską, badanie diagnostyczne (genetyczne) oraz konsultację specjalistyczną. W ramach wizyty lekarskiej będzie wykonywana kompleksowa ocena zasadności zakwalifikowania mężczyzny do kolejnego etapu programu, czyli diagnostyki genetycznej. Zaplanowano zbadanie mutacji genetycznych w następujących genach związanych z rakiem gruczołu krokowego: Gen CHEK2, Gen NBS, Gen HOXB13, Gen BRCA1 i Gen BRCA2. Po wykonaniu badania genetycznego i uzyskaniu oceny ryzyka wystąpienia raka gruczołu

krokowego, uczestnik programu zostanie skierowany na konsultację specjalistyczną do lekarza genetyka, który omówi wykonane badania i przekaze rekomendacje dotyczące dalszego postępowania poza programem. Wykrycie predyspozycji genetycznej do RGK zwiększa świadomość pacjenta, pozwala na wprowadzenie odpowiedniej profilaktyki (badania obrazowe, badania endoskopowe), a także umożliwia kwalifikację do specjalistycznych programów organizowanych przez różne ośrodki medyczne.

W rekomendacjach towarzystw naukowych wskazuje się, że działania profilaktyczne skierowane na RGK powinny w głównej mierze skupiać się na osobach starszych; jako grupę docelową wytyczne wskazują mężczyzn między 50 a 69 r.ż. (PTOK/PTU 2024, EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2024, PCUK 2024, ACS 2023, AFU 2023, CUA 2022, ESMO 2020, PCFA/CCA 2020, ACP 2013, PCTF 2013). W wytycznych klinicznych, badania genetyczne są kluczowym narzędziem w przesiewie, diagnostyce i leczeniu raka gruczołu krokowego, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka genetycznego. W ramach panelu genetycznego wskazuje się na kluczowe geny związane z RGK i nowotworami dziedzicznymi, np. BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, HOXB13, geny związane z zespołem Lyncha (NCCN 2024, EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2024, PTOK/PTU 2023, CI NSW 2023, HK UA/HK SU 2022).

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję potwierdził zasadność prowadzenia działań profilaktycznych w kierunku RGK; interwencje powinny w pierwszej kolejności skupiać się na edukacji oraz prowadzeniu skryningu oportunistycznego w populacji pacjentów obciążonych czynnikami genetycznymi.

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

Całkowity koszt realizacji programu oszacowano na kwotę 980 500 zł.

W opinii nr 147/2021 z dnia 18 października 2021 roku w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki nowotworów gruczołu krokowego, Rada Przejrzystości uznała za niezasadną realizację PPZ dotyczących profilaktyki ww. nowotworów w populacji ogólnej. Jednocześnie Rada dopuściła możliwość realizacji programów tzw. przesiewu oportunistycznego, to jest poprzedzonego konsultacjami z lekarzem oraz edukacją w zakresie korzyści i szkód wynikających z badań przesiewowych dotyczących wczesnego wykrywania nowotworów gruczołu krokowego. Pacjent powinien być wyedukowany w stopniu wystarczającym do podjęcia samodzielnej, świadomej decyzji w omawianym zakresie. Warunkiem realizacji takiego programu jest ograniczenie grupy włączanej do przesiewu oportunistycznego do: 1) mężczyzn w wieku 50 do 69 lat lub 2) mężczyzn poniżej 50 roku życia, o ile stwierdza się u nich obecność dodatkowych czynników ryzyka jak obecność nosicielstwa mutacji genów BRCA1/2 czy też obecność w historii

rodziny, w pierwszej linii pokrewieństwa jednego lub więcej chorych na raka gruczołu krokowego przed ukończeniem 50 r.ż.

Główne argumenty decyzji:

- *Program ma charakter eksperymentu naukowego.*
- *Brak wytycznych postępowania z pacjentami, u których wykryje się ryzykowną mutację genetyczną.*
- *Brak informacji nt. realizacji podobnych Programów w innych krajach.*

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.431.79.2024 „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania ryzyka wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego metodą sekwencjonowania genów dla mieszkańców Gminy Miasta Toruń na lata 2025-2029”; data ukończenia: grudzień 2024 oraz raportu nr OT.434.5.2021 „Profilaktyka nowotworu gruczołu krokowego” z października 2021 r., raportu nr OT.422.0.5.2023 „Przegląd piśmiennictwa w zakresie technologii stosowanych w profilaktyce raka gruczołu krokowego”, zwanymi dalej raportami oraz materiałem uzupełniającym do Raportu nr OT.434.6.2024 „Profilaktyka nowotworu gruczołu krokowego” z października 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 195/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
o projekcie programu „Rehabilitacja pacjentów onkologicznych
z terenu województwa świętokrzyskiego”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Rehabilitacja pacjentów onkologicznych z terenu województwa świętokrzyskiego”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji onkologicznej, zaplanowany do realizacji przez województwo świętokrzyskie. Okres realizacji programu został wyznaczony na lata 2025-2027. Populację docelową programu stanowić będą osoby w wieku produkcyjnym, pracujące lub zarejestrowane jako bezrobotne, będące przed, w trakcie lub po zakończonym leczeniu onkologicznym. Ze wsparcia będzie mogło skorzystać co najmniej 2 000 pacjentów. Możliwe będzie skierowanie do programu przez lekarza prowadzącego lub samodzielne zgłoszenie. W ramach kryteriów wykluczenia z udziału w programie przewidziano m.in. posiadanie orzeczenia o trwałej niezdolności do pracy oraz korzystanie z tego samego typu wsparcia finansowanego z innych środków publicznych.

Planowane interwencje mają stanowić uzupełnienie świadczeń gwarantowanych. W ramach programu przewidziano konsultacje lekarza rehabilitacji, konsultacje dietetyczne (wraz z opracowaniem planu żywienia), konsultacje psychologiczne, warsztaty terapii zajęciowej, działania informacyjno-edukacyjne (w tym w ramach punktu konsultacyjnego), świadczenia fizjoterapeutyczne (dobrane indywidualnie, z uwzględnieniem etapu i charakteru leczenia onkologicznego), grupowe zajęcia aktywności ruchowej oraz 10-dniowe turnusy rehabilitacyjne (dla około 20-30% uczestników). Zakłada się ponadto zapewnienie dojazdu oraz opieki nad osobami niesamodzielnymi.

Całkowity koszt realizacji programu został oszacowany na 21 284 945 zł. Do 85% kosztów będzie pochodzić z Europejskiego Funduszu Społecznego Plus, do 5% będzie pochodzić z budżetu państwa, a co najmniej 10% będzie stanowił wkład własny beneficjenta.

Uwagi Rady

- *Program powinien zawierać poprawnie sformułowane cele, stosownie do uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*
- *Wskazane jest jednoznaczne dookreślenie kryterium wyłączenia związanego z jednoczesnym korzystaniem przez pacjenta z podobnych świadczeń finansowanych z innych środków publicznych, a także określenie sposobu weryfikacji tej okoliczności.*
- *Należy doprecyzować opis interwencji w zakresie indywidualnych świadczeń dietetycznych.*
- *Koszty jednostkowe powinny być konkurencyjne w stosunku do cen komercyjnych.*

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.431.82.2024 „Rehabilitacja pacjentów onkologicznych z terenu województwa świętokrzyskiego” realizowany przez: Województwo Świętokrzyskie, Warszawa, grudzień 2024 oraz Aneksów: „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny” z marca 2024 r. oraz „Programy w zakresie rehabilitacji psychofizycznej kobiet po amputacji piersi – wspólne podstawy oceny” ze stycznia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 196/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
cholecalciferolum w zakresie wskazań do stosowania lub
dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. osteoporoza posterydowa
– profilaktyka

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną cholecalciferolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.

Uzasadnienie

W dniu 10 stycznia 2022 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię nr 4/2022 co do kontynuacji refundacji leków zawierających cholecalciferolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Od czasu wydania poprzedniej opinii nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania colecalciferolum w profilaktyce osteoporozy posterydowej, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem BP.4321.3.2022.

Odnaleziono natomiast aktualne wytyczne organizacji polskich, europejskich, amerykańskich i azjatyckich, tj. Asociación Argentina de Osteologia y Metabolismi Mineral/Sociedad Argentina de Osteoporosis/Sociedad Argentina de Reumatologia 2024, Asociación Argentina de Osteologia y Metabolismi Mineral/Sociedad Argentina de Osteoporosis/Sociedad Argentina de Reumatologia 2023, American College of Rheumatology 2022, Belgian Bone Club 2022, Committee of National Societies/ Committee of Scientific Advisors/ International Osteoporosis Foundation 2022, Malaysian Osteoporosis Society 2022, Sociedad Espanola de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral 2022, Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce 2022, National Osteoporosis Guideline Group 2021. Rekomendacje spólnie zalecają profilaktyczne stosowanie suplementacji wapnia oraz witaminy D3 (m.in. w formie cholekalcyferolu) u osób rozpoczynających długotrwałą terapię glikokortykosteroidami.

Mając powyższe na uwadze, brak jest doniesień naukowych, wskazujących na potrzebę rewizji poprzedniej opinii Rady, a aktualne wytyczne praktyki klinicznej dodatkowo to potwierdzają zatem należało orzec jak w sentencji.

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 finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.50.2024; OT.422.1.51.2024 (aneks do opracowania nr BP.4321.3.2022) „Colecalciferolum, risedronatum natricum we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka”; data ukończenia: 29.11.2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 197/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
risedronatum natricum w zakresie wskazań do stosowania lub
dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. osteoporoza
posterydowa – profilaktyka

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną risedronatum natricum we wskazaniu pozarejestacyjnym: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.

Uzasadnienie

W dniu 10 stycznia 2022 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię nr 5/2022 co do kontynuacji refundacji leków zawierających risedronatum natricum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Od czasu wydania poprzedniej opinii nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania risedronatum natricum w profilaktyce osteoporozy posterydowej, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem BP.4321.3.2022.

Odnaleziono natomiast aktualne wytyczne organizacji polskich, europejskich, amerykańskich i azjatyckich, tj. Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral / Sociedad Argentina de Osteoporosis / Sociedad Argentina de Reumatología 2024, Dutch Society for Internal Medicine 2024, Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral / Sociedad Argentina de Osteoporosis / Sociedad Argentina de Reumatología 2023, Japanese Society for Bone and Mineral Research 2023, American College of Rheumatology 2022, Belgian Bone Club 2022, Committee of National Societies/Committee of Scientific Advisors/ International Osteoporosis Foundation 2022, Malaysian Osteoporosis Society 2022, Sociedad Espanola de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral 2022, Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce 2022, National Osteoporosis Guideline Group 2021.

Odnalezione rekomendacje uznają za zasadne prewencyjne podawanie bisfosfonianów (w tym rizedronianu) w omawianym wskazaniu.

Należy jednak zauważyć, że część odnalezionych rekomendacji wskazuje, że istnieją leki (kwas zoledronowy, denosumab), wykazujące lepsze wyniki w zakresie zmian gęstości mineralnej kości w porównaniu z rizedronianem (DSIM 2024, CNS/CSA/IOF 2022).

Mając powyższe na uwadze, brak jest doniesień naukowych, wskazujących na potrzebę rewizji poprzedniej opinii Rady, zatem należało orzec jak w sentencji.

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 finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.50.2024; OT.422.1.51.2024 (aneks do opracowania nr BP.4321.3.2022) „Colecalciferolum, risedronatum natricum we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka”; data ukończenia: 29.11.2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 198/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniu pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Od czasu wydania ostatniej, pozytywnej opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowej sprawie (opinia nr 2/2022 z dnia 10 stycznia 2022 r.) nie ukazały się nowe wiarygodne dowody naukowe, które mogłyby wpłynąć na stanowisko Rady.

Jakkolwiek dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności azathioprinum w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określonych w ChPL są niskiej jakości, to lek ten od kilkadziesiąt lat stosowany jest powszechnie w praktyce klinicznej, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, ma dobrze poznany korzystny profil bezpieczeństwa, pozwalający stosować go w leczeniu podtrzymującym remisję, wymieniany jest konsekwentnie w wytycznych i rekomendacjach terapeutycznych odpowiednich 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 dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.49.2024 (aneks do opracowania nr: BP.4221.2.2022) „Azathioprinum (AZA) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz Cyclophosphamidum (CYCL) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne”, data ukończenia: 29.11.2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 144/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
lecniczego Chenodeoxycholic Acid Leadiant
(kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość
mózgowo-ścięgnista

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde, 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem oceny jest zlecona przez Ministra Zdrowia ponowna ocena zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde, 250 mg, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.) we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgnista (ang. cerebrotendinous xanthomatosis, dalej jako „CTX”), ze względu na nieścisłości zawarte w treści Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 43/2024 z dnia 17 maja 2024 r.

CTX to choroba rzadka o podłożu genetycznym, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Choroba ta powodowana jest występowaniem mutacji genu 27-hydroksylazy sterolu (CYP27), w wyniku deficytu tego enzymu (27 – hydroksylazy sterolu) spichrzany jest dihydrocholesterol (cholestanol) i cholesterol. Szacuje się, że choroba ta występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców, ale liczba pacjentów z tą chorobą w Polsce nie jest znana.

Objawy kliniczne są zróżnicowane i mogą obejmować biegunkę niemowlęcą, zaćmę młodzieńczą, żółtaki ścięgien, pojawienie się neurologicznych objawów w wieku dorosłym - zaburzenia poznawcze, zaburzenia motoryczne aż do ciężkiej niepełnosprawności w wieku dorosłym. Spastyczność i ataksja są nasilone i postępujące. Współistnieją zaburzenia mowy. Mogą wystąpić także: neuropatia z zanikiem dystalnych mięśni, zaburzenia czucia i objaw Babińskiego.

Dowody naukowe

W analizie klinicznej uwzględniono 2 badania retrospektywne, 1 przegląd systematyczny oraz badanie z randomizacją RESTORE (III fazy) oceniające skuteczność kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) u dorosłych i dzieci z CTX, którego wyniki zostały odszukane na stronie clinicaltrials.gov. Ocena skuteczności w badaniu RESTORE obejmowała zastępcze punkty końcowe (parametry biochemiczne z krwi i/lub moczu) oraz konieczność zastosowania leczenia ratunkowego CDCA (nie zdefiniowano jednoznacznie kryteriów zastosowania). Badanie przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych, gdzie grupa placebo odpowiadała przerwaniu terapii CDCA. Wykazano istotne statystycznie różnice dla CDCA vs. placebo w zakresie zmiany stężenia 23S-pentolu w moczu, zmiany stężenia cholestanolu w osoczu (stosowanego do monitorowania choroby) oraz zmiany stężenia 7 α C4 w osoczu. Jedna osoba i osiem osób otrzymało leczenie ratujące z zastosowaniem CDCA odpowiednio w trakcie stosowania CDCA TID oraz placebo.

Jednoramienne badania retrospektywne zostały przeprowadzone w Turcji i we Francji. W badaniu przeprowadzonym w Turcji wśród 12 pacjentów w wieku 7 do 32 lata z potwierdzoną w badaniach genetycznych CTX, u których stosowano CDCA, wykazano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholestanolu w trakcie terapii CDCA do stężenia mieszczącego się w prawidłowym zakresie (0–6 μ g/ml), zarówno w populacji pediatrycznej, jak i dorosłych. W populacji pediatrycznej wykazano istotne statystycznie zmniejszenie w zakresie mediany masy ciała i nie wykazano istotnych statystycznie różnic przed leczeniem i po leczeniu za pomocą CDCA w zakresie pozostałych parametrów antropometrycznych. Skuteczność CDCA w zakresie objawów neurologicznych u uczestników badania była zróżnicowana, w zależności od objawu oraz pacjenta wykazywano częściowe wyzdrowienie, całkowite wyzdrowienie stabilizację lub progresję.

W badaniu przeprowadzonym w dwóch ośrodkach we Francji wśród 27 pacjentów, w tym 9. pacjentów pediatrycznych oraz 18 pacjentów dorosłych, opisano zaburzenia poznawcze wśród pacjentów z CTX. U trzech pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani i rozpoczęli leczenie po 50 r.ż. (śr. czas trwania choroby 22,7 roku), zdiagnozowano demencję w okresie obserwacji. Pozostali pacjenci z zaburzeniami poznawczymi, którzy nie doświadczyli pogorszenia funkcji poznawczych ani atrofii mózgu po 50. roku życia, zaczęli przyjmować CDCA w wieku około 30 lat. U 14 pacjentów w tym badaniu wykonano przynajmniej dwa pomiary MMSE (krótka skala oceny stanu psychicznego, ang. Mini-Mental State Evaluation) podczas okresu obserwacji. Wszyscy pacjenci byli leczeni za pomocą CDCA dłużej niż rok w trakcie ostatniego pomiaru MMSE. Wyniki były zróżnicowane: u 3 pacjentów (3/14), u których zdiagnozowano demencję, wynik MMSE spadł o ponad 10 punktów między pierwszą a ostatnią

oceną, u 1 pacjenta wynik MMSE spadł o dwa punkty w ciągu 18 miesięcy, a u 10 pacjentów nie zaobserwowano spadku wyniku MMSE (dla czterech z nich okres obserwacji wynosił ponad 10 lat), z których u 3 wynik MMSE wzrósł co najmniej o pięć punktów w okresie obserwacji.

Celem włączonego do analizy przeglądu systematycznego było określenie częstości występowania, objawów klinicznych oraz opcji terapeutycznych polineuropatii wśród pacjentów z CTX. Autorzy przeglądu sugerują, że leczenie za pomocą CDCA może potencjalnie poprawić parametry przewodnictwa nerwowego, chociaż odpowiedź była zmienna i zależna od czasu interwencji. Dodatkowo autorzy publikacji sugerują, że wczesne rozpoczęcie leczenia za pomocą CDCA, szczególnie przed wystąpieniem znaczących objawów neurologicznych może poprawić rokowanie. Natomiast wyniki badań w zakresie leczenia za pomocą inhibitorów HMG-CoA są niespójne.

Najczęściej raportowane działania niepożądane obejmują: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odchylenia w parametrach badań oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania. Ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego, mają charakter przemijający i nie kolidowały z terapią.

Badania włączone do obecnej analizy potwierdzają wyniki badań włączonych do poprzednich analiz AOTMiT (OT.4211.6.2021 i WS.4211.7.2024) w zakresie zmniejszenia stężenia cholestanolu w osoczu po leczeniu CDCA, a także poprawy i/lub stabilizacji objawów neurologicznych. Podczas gdy u jednych pacjentów występuje pełne wyleczenie w zakresie określonych objawów neurologicznych, u innych obserwuje się progresję i nasilenie objawów. Należy zaznaczyć, że odpowiedź na leczenie jest zmienna i zależna m.in. od czasu interwencji.

W ramach aktualizacji wytycznych nie zidentyfikowano nowych wytycznych praktyki klinicznej.

W zidentyfikowanych dokumentach wytycznych klinicznych (niemieckie AWMF 2017 – aktualizacja 2022, światowe OrphanAnesthesia 2019 - projekt Niemieckiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz GLIA (Global Leukodystrophy Initiative) 2016), podobnie jak we wcześniej opublikowanych dokumentach (konsensusy ekspertów na temat diagnozowania, leczenia i postępowania z pacjentami z CTX (Stelten 2021) oraz Ataxia UK 2016 – aktualizacja 2019 r.) wskazuje się stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jako jedynej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. statyny) jako opcji leczenia (GLIA 2016) lub stosowanie połączenia kwasu chenodeoksycholowego z inhibitorami reduktazy HMG-CoA lub LDL-aferezy (Stelten 2021).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ cena 1 opak. produktu leczniczego *Chenodeoxycholic acid Leadiant* netto sprzedaży leku do apteki w 2024 r. wynosiła 62 000 PLN. W 2023 r. sprowadzono do kraju 154 opakowania leku dla 14 pacjentów za łączną kwotę 9 548 000 PLN. Oszacowany na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta preparatem *Chenodeoxycholic acid Leadiant* wynosi 682 000 PLN, a średnia liczba opakowań ww. produktu leczniczego przypadająca na jednego pacjenta wynosi 11 opakowań rocznie [opracowanie nr: WS.4211.7.2024].

Główne argumenty decyzji

- *Niezaspokojona potrzeba medyczna ze względu na brak alternatywnych metod postępowania;*
- *Choroba ultraradka;*
- *Dowody naukowe sugerują korzystny efekt w zakresie parametrów biochemicznych, także tych służących do monitorowania choroby;*
- *Sposób postępowania zalecany w dostępnych wytycznych postępowania.*

Uwagi Rady:

Rada uważa, że lek powinien być stosowany przed wystąpieniem objawów neurologicznych.

Należy rozważyć możliwość uruchomienia wytwarzania produktu w Polsce.

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: WS.4211.12.2024 (Aneks do opracowań nr: OT.4211.6.2021, WS.4211.7.2024) „Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa”; data ukończenia: 05 grudnia 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. *Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.*



Opinia Rady Przejrzystości
nr 199/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. choroby
autoimmunizacyjne, amyloidoza

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza.

Uzasadnienie

W dniu 10 stycznia 2022 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 3/2022) co do kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w ocenianych wskazaniach. Niniejsza opinia stanowi aktualizację poprzednich opracowań pod kątem nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa wskazanej technologii medycznej.

W ramach aktualnie przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dowody wtórne odnoszące się do oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa zastosowania cyklofosfamidu w leczeniu chorób płuc i nerek w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego i twardziny układuowej, oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, stwardnienia rozsianego oraz zespołu Guillaina-Barrégo w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego.

W porównaniu z placebo, u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układuową, cyklofosfamid w ciągu 12 miesięcy spowodował istotną statystycznie redukcję spadku o 2,83% nasilonej pojemności życiowej płuc (FVC). Ponadto, w oparciu o specjalistyczne kwestionariusze, zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w duszności oraz redukcję stopnia niepełnosprawności. Z kolei doustne stosowanie cyklofosfamidu wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia leukopenii, objawów hematologicznych, infekcji oraz reakcji skórnych (12 miesięcy obserwacji), natomiast nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia innych zdarzeń niepożądanych, w tym śmiertelności. W przypadku porównania doustnego cyklofosfamidu z mykofenolanem mofetylu, nie wykazano istotnych statystycznie różnic

w zakresie: całkowitej objętości powietrza w płucach (TLC%) po 6 miesiącach leczenia, zmian stopnia/poziomu jakości życia oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Jedynie w jednym punkcie końcowym dot. bezpieczeństwa doustny cyklofosfamid wiązał się istotnie statystycznie ze zwiększonym o 70% ryzykiem przedwczesnego przerwania leczenia po 24 miesiącach (Barnes 2024).

W metaanalizie sieciowej Jiang 2023, porównującej skuteczność i bezpieczeństwo leczenia immunosupresyjnego u dorosłych z toczniowym zapaleniem nerek, na podstawie powierzchni pod kumulatywną krzywą rankingową (SUCRA – im wyższy wskaźnik, tym wyższy efekt terapeutyczny), dla analizowanych punktów końcowych leczenia skojarzonego z cyklofosfamidem [cyklofosfamid (CYC), glikokortykosteroid (GC); azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), belimumab (BLM), leflunomid (LEF), abatacept (ABA)] uzyskano następujące wartości:

- wskaźnik całkowitej remisji był najwyższy u pacjentów leczonych CYC+MMF/AZA/LEF+GC (SUCRA 81,42%), najniższy zaś w przypadku CYC+GC (SUCRA 23,58%);
- wskaźnik kompletnej remisji dla CYC+GC oraz MMF+CYC+GC wyniósł odpowiednio 34,86% i 60,93%, wskazując tym samym drugi schemat jako bardziej skuteczny;
- wskaźnik SUCRA dla SLEIDAI (średnia zmiana wskaźnika aktywności tocznia rumieniowatego) u pacjentów leczonych CYC+GC wyniósł 67,80%;
- optymalnymi schematami leczenia zapobiegającymi nawrotom były schematy MMF+CYC+GC (SUCRA 85,57%) oraz AZA+CYC+GC (SUCRA 78,94%);
- ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było najniższe u pacjentów leczonych ABA+AZA+CYC+GC (SUCRA 69,57%), najniższe z kolei w przypadku MMF+CYC+GC (SUCRA 19,86%);
- schemat leczenia BLM+MMF/CYC+GC wiązał się z najniższym ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek (SUCRA 71,56%), a z najwyższym z kolei schemat CYC+GC (SUCRA 35,56%);
- najniższe ryzyko infekcji zaobserwowano w przypadku schematu AZA+CYC+GC (SUCRA 68,59%), a najwyższe w przypadku CYC+GC (SUCRA 33,82%);
- schemat CYC+GC wiązał się z najniższym ryzykiem wystąpienia pólpaśca (SUCRA 56,27%), zaś schemat CYC+MMF/AZA/LEF+GC z najwyższym ryzykiem (SUCRA 23,80%);

- SUCRA w niewydolności jajników dla schematów CYC+GC oraz AZA+CYC+GC wyniosła <25%;
- SUCRA w mielosupresji dla schematu CYC+GC wyniosła 73,5%;
- ryzyko wystąpienia raka było najniższe u pacjentów leczonych MMF+CYC+GC (SUCRA 85,14%), a najwyższe w przypadku CYC+GC (SUCRA 37,14%).

Na podstawie metaanalizy Chen 2024 odnoszącej się do leczenia idiopatycznej nefropatii błoniastej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic we wskaźniku całkowitej remisji w przypadku porównań między steroidami+cyklofosfamid a pozostałymi analizowanymi schematami leczenia (np. takrolimus+steroidy, cyklosporyna+steroidy). Wykazano natomiast istotną statystycznie zmniejszoną szansę wystąpienia supresji szpiku kostnego w przypadku zastosowania leczenia skojarzonego cyklofosfamidem ze steroidami w porównaniu zarówno do rytuksymabu, takrolimusu+steroidów, jak i mykofenolanu mofetylu+steroidów. W pozostałych porównaniach nie wykazano istotnych statystycznie wyników dla wystąpienia supresji szpiku kostnego oraz objawów żołądkowo-jelitowych. Zdarzenia niepożądane w przypadku skojarzonego leczenia cyklofosfamidem obejmowały: supresję szpiku kostnego, objawy żołądkowo-jelitowe, infekcje, hiperglikemię, nietolerancję glukozy, nowo wykrytą cukrzycę, nowotwór złośliwy, pogorszenie w nadciśnieniu, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność oraz chorobę sercowo-naczyniową.

Wykazano istotny statystycznie wzrost o 27% wskaźnika odpowiedzi na leczenie oftalmopatii Gravesa w grupie interwencyjnej otrzymującej leczenie skojarzone cyklofosfamidem z glikokortykosteroidami w porównaniu do grupy kontrolnej (GKS lub negatywna kontrola) – całkowite wskaźniki odpowiedzi dla grupy interwencyjnej i kontrolnej wyniosły odpowiednio 85,4% i 60,7% (Xiang 2024).

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne Cochrane obejmujące leczenie cyklofosfamidem stwardnienia rozsianego lub zespołu klinicznie izolowanego (CIS) oraz postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

U pacjentów z postępującą postacią stwardnienia rozsianego nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu cyklofosfamidu w porównaniu do steroidów na ryzyko nawrotu choroby oraz na pogorszenie niepełnosprawności po 24 miesiącach. Nie wskazano także istotnego statystycznie wpływu na szansę wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania steroidów w porównaniu do cyklofosfamidu, jednakże zastosowanie cyklofosfamidu w porównaniu do steroidów, determinuje zwiększoną szansę przerwania leczenia (Ridley 2024). Zgodnie z metaanalizą Tramacere 2023, zastosowanie u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (lub zespołem klinicznie izolowanym) cyklofosfamidu w porównaniu do kortykosteroidów nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych,

ale wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ponad 3,5-krotnie ryzyka wyłączenia pacjentów z badania z powodu SAE.

85,7% (24/28) pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego zareagowało na leczenie cyklofosfamidem, wśród których odnotowano ustąpienie (46,4%) bądź poprawę objawów neurologicznych (39,3%). Z kolei u 1 pacjenta (3,6%) nastąpił nawrót choroby, a u 14,3% osób nie zaobserwowano poprawy objawów neurologicznych. W kontekście bezpieczeństwa, u 2 pacjentów rozwinęło się zakażenie (7,1%) oraz u 1 pacjenta (3,6%) rozwinęła się limfopenia, a także odnotowano 1 (3,6%) zgon z powodu zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (Xiong 2023).

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej cyklofosfamidu dla pozostałych chorób autoimmunizacyjnych oraz amyloidozy.

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących chorób autoimmunologicznych odnaleziono 11 dokumentów, w tym wytyczne europejskie (EULAR 2024A, EULAR 2024B, EULAR 2023, EADV 2023A, EADV 2023B), amerykańskie (ACR/CHEST 2024, BSR 2024, ATS 2023), brazylijskie (BrSR 2024A, BrSR 2024B) oraz międzynarodowe (EAN/PNS 2023), z których wszystkie wymieniają cyklofosfamid w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami jako opcję terapeutyczną w leczeniu tych chorób.

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących amyloidozy odnaleziono zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2022), National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023), American College of Cardiology (ACC 2023) oraz European Society of Haematology/International Society of Amyloidosis (EHA-ISA 2022). Wytyczne odnoszą się do strategii leczenia w zależności od grup ryzyka pacjenta, stanu klinicznego i zajętych narządów, w tym stosowania różnych schematów chemioterapii. W zaleceniach dotyczących pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich AL (PGSz 2022, NCCN 2023, EHA/ISA 2022) wskazuje się, że cyklofosfamid jest jedną z opcji terapeutycznych, szczególnie w kontekście leczenia pacjentów z bardziej agresywnymi formami choroby lub w sytuacjach, gdy terapia pierwszego rzutu, jak bortezomib czy lenalidomid, jest niewystarczająca lub przeciwwskazana. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, cyklofosfamid wchodzi w skład standardowej terapii skojarzonej stosowanej u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych (auto-HSCT): CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). Wytyczne wymieniają także inne schematy zawierające cyklofosfamid: daratumumab-CyBorD oraz lenalidomid/cyklofosfamid/deksametazon.

Główne argumenty decyzji

- Międzynarodowe wytyczne kliniczne;

- *Badania kliniczne wskazujące na akceptowalny profil bezpieczeństwa i skuteczność cyklofosfamidu w ocenianych wskazaniach.*

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 opracowań na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.49.2024 (aneks do opracowania nr: BP.4221.2.2022) „Azathioprinum (AZA) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz Cyclophosphamidum (CYCL) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne”, data ukończenia: 29.11.2024 r. oraz nr: OT.422.1.55.2024 (aneks do opracowania nr: BP.4221.1.2022) „Cyclophosphamidum (CYCL) we wskazaniu: amyloidoza”, data ukończenia: 29.11.2024 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 200/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną acidum folicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. choroby reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną acidum folicum we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroby reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem

Uzasadnienie

Od czasu wydania ostatniej, pozytywnej opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowej sprawie (opinia nr 6/2022 z dnia 17 stycznia 2022 r.) nie ukazały się nowe wiarygodne dowody naukowe, które mogłyby wpłynąć na stanowisko rady.

Kwas foliowy powszechnie stosowany jest w praktyce klinicznej u pacjentów leczonych metotreksatem w celu ograniczania częstości występowania oraz stopnia nasilenia jego objawów niepożądanych, zwłaszcza przy terapii wysokodawkowej. Jakkolwiek dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności kwasu foliowego w przedmiotowym wskazaniu są niskiej jakości, to lek ten wymieniany jest konsekwentnie w wytycznych i rekomendacjach terapeutycznych odpowiednich towarzystw naukowych, jako podstawowa opcja terapeutyczna pozwalająca skutecznie łagodzić działania niepożądane metotreksatu.

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

finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.56.2024 (Aneks do opracowania nr: BP.4221.4.2022) „Acidum folicum we wskazaniu innym niż określone w ChPL: schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem”; data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.