



BP.401.17.2024.PP

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 21/2024
w dniu 20 maja 2024 roku**

Małgorzata Bała otworzyła posiedzenie o godzinie 9:58.

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

1. Małgorzata Bała
2. Małgorzata Dziedziak
3. Paweł Grzesiewski
4. Marcin Kołakowski
5. Marcin Lipowski
6. Ewa Obuchowicz
7. Tomasz Pasierski
8. Jacek Rubik
9. Małgorzata Sznitowska
10. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie corifollitropinum alfa, ganirelixum, cetrorelixum, triptorelinum, follitropinum delta, follitropinum alfa, follitropinum beta, urofollitropinum, menotropinum we wskazaniu: zastosowanie w terapii hormonalnej leczenia niepłodności, u pacjentów kwalifikujących się do Programu Polityki Zdrowotnej: „Leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganą prokreację, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganą prokreację, na lata 2024-2028”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny produktu leczniczego Tezpire (tezepelumabum) w ramach programu lekowego B.44. „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji refundacji we wskazaniach pozarejestacyjnych dla substancji czynnych: rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon w wskazaniu: zespół Tourette’a.
5. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Pasierski zgłosił powiązania branżowe z zakresie drugiego tematu. Rada po głosowaniu (10 głosów „za”) wyłączyła Tomasza Pasierskiego z głosowania w przedmiotowej uchwale. Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu w sprawie zastosowania produktów leczniczych zawierających w swoim składzie substancje czynne: corifollitropinum alfa, ganirelixum, cetrorelixum, triptorelinum, follitropinum delta, follitropinum alfa, follitropinum beta,

urofollitropinum, menotropinum we wskazaniu: zastosowanie w terapii hormonalnej leczenia niepłodności, u pacjentów kwalifikujących się do Programu Polityki Zdrowotnej: „Leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028”.

We wstępnej dyskusji Rady głos zabrali: Małgorzata Bała, Tomasz Pasierski, Marcin Kołakowski.

Projekt opinii Rady przedstawił Marcin Kołakowski.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Małgorzata Bała, Marcin Kołakowski, Jacek Rubik, Tomasz Pasierski, Małgorzata Dziedziak, Marcin Lipowski, Aleksandra Zasada.

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

Ad 3. Analityk Agencji omówił raport w sprawie oceny produktu leczniczego Tezpire (tezepelumabum) w ramach programu lekowego B.44. „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”.

We wstępnej dyskusji Rady głos zabrali: Małgorzata Sznitowska, Małgorzata Bała, Tomasz Pasierski, Ewa Obuchowicz, Marcin Kołakowski.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Małgorzata Sznitowska.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Małgorzata Bała, Małgorzata Sznitowska.

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

Ad 4. Jacek Rubik przedstawił projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynne rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon we wskazaniu: zespół Tourette’a.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Marcin Kołakowski, Tomasz Pasierski, Jacek Rubik, Małgorzata Sznitowska, Ewa Obuchowicz.

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

Ad 5. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:21.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 75/2024 z dnia 20 maja 2024 roku
w sprawie zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych
w ramach nowego wskazania refundacyjnego: pacjenci
zakwalifikowani do programu polityki zdrowotnej „Leczenie
niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej
prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone
w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Elonva (Corifollitropinum alfa), Fostimon (Urofollitropinum), Bemfola (Follitropinum alfa), Puregon (Follitropinum beta), Ovaleap (Follitropinum alfa), Mensinorm (Menotropinum), Menopur (Menotropinum), Gonalf (Follitropinum alfa), Rekovelle (Follitropinum delta), Gonapeptyl Daily (Triptorelinum), Ganirelix Gedeon Richter (Ganirelixum), Cetrotide (Cetrorelixum), Orgalutran (Ganirelixum), w ramach nowego wskazania refundacyjnego: pacjenci zakwalifikowani do programu „Leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028”.

Uzasadnienie

Produkty lecznicze zawierające koryfolitropinę alfa, urofolitropinę, follitropinę alfa, follitropinę beta, folitropinę delta, menotropinę refundowane są w ramach refundacji aptecznej w kontrolowanej hiperstymulacji jajników, natomiast produkty lecznicze zawierające tryptorelinę, ganireliks i cetroreliks – w zapobieganiu przedwczesnej owulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników. Produkty lecznicze, których dotyczy przedmiotowe stanowisko, aktualnie refundowane są w ramach refundacji aptecznej w ściśle określonych wskazaniach, w których oprócz wieku pacjentów (poniżej 40. roku życia) i liczby cykli (do 3 cykli), w wielu przypadkach podany jest także warunek dotyczący historii leczenia pacjentki lub warunek dotyczący określonej wartości AMH i FSH.

Nowe dodatkowe wskazanie refundacyjne odnosi się jedynie do kryteriów kwalifikacji do wskazanego wyżej programu polityki zdrowotnej (PPZ), w którym oprócz wieku pacjentki (w przypadku korzystania z własnych komórek jajowych do 42. roku życia w dniu kwalifikacji), liczby cykli (maksymalnie 4 cykle zapłodnienia pozaustrojowego z własnymi komórkami rozrodczymi) oraz udokumentowanej niepłodności (a także kryteriów niemedycejskich, takich jak pozostawanie w związku małżeńskim lub we wspólnym pożyciu, opinia psychologa), a w przypadku zabezpieczenia płodności na przyszłość – warunku leczenia onkologicznego, nie podano szczegółowych ograniczeń. Badanie rezerwy jajnikowej (AMH) jest jednym z badań realizowanych przy kwalifikacji pary, natomiast w PPZ nie podano wartości wymaganych do zakwalifikowania się do programu.

W przypadku rozszerzenia refundacji w wyniku wprowadzenia PPZ wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyniosą ■■■■ mln zł w I i II roku refundacji.

Główne argumenty decyzji:

- dopasowanie refundacji do programu polityki zdrowotnej „Leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganą prokreację, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganą prokreacji, na lata 2024-2028”;
- potwierdzona skuteczność i dobrze poznane bezpieczeństwo terapii potwierdzone zaleceniami wytycznych (wytyczne polskie PTMRIE i PTGP 2018 oraz Stanowiska Ekspertów 2023, ogólnoeuropejskie ESHRE 2020 OS IVF ICSI oraz ESHRE 2020 FFP, amerykańskie ASRM 2024 OHSS oraz ASRM 2020).

Uwaga Rady

Proponowane przez MZ brzmienie wskazań refundacyjnych wymaga doprecyzowania oddając stan kliniczny pacjentek wymagających interwencji.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.15.2024 „Elonva (Corifollitropinum alfa), Fostimon (Urofollitropinum), Bemfola (Follitropinum alfa), Puregon (Follitropinum beta), Ovaleap (Follitropinum alfa), Mensinorm (Menotropinum), Menopur (Menotropinum), Gonal-f (Follitropinum alfa), Rekovelle (Follitropinum delta), Gonapeptyl Daily (Triptorelinum), Ganirelix Gedeon Richter (Ganirelixum), Cetrotide (Cetrorelixum), Orgalutran (Ganirelixum) w ramach nowego wskazania refundacyjnego pacjenci zakwalifikowani do programu polityki zdrowotnej: Leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganą prokreację, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganą prokreacji, na lata 2024-2028”; data ukończenia: 15 maja 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (N.V. Organon, IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L., Gedeon Richter Plc., Theramex Ireland Limited, Ferring GmbH, Merck Europe B.V., Ferring Pharmaceuticals A/S).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (N.V. Organon, IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L., Gedeon Richter Plc., Theramex Ireland Limited, Ferring GmbH, Merck Europe B.V., Ferring Pharmaceuticals A/S) 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) 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: (N.V. Organon, IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L., Gedeon Richter Plc., Theramex Ireland Limited, Ferring GmbH, Merck Europe B.V., Ferring Pharmaceuticals A/S).



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 45/2024 z dnia 20 maja 2024 roku
w sprawie oceny leku Tezspire (tezepelumab) w ramach programu
lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10:
J45, J82)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tezspire (tezepelumab) roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 210 mg, GTIN: 05000456075725, w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Astma trudna do leczenia to astma, która jest niekontrolowana pomimo złożonego leczenia, tj. stosowania średnich lub dużych dawek GKS (glukokortykosteroidów) razem z LABA(długodziałający b-agoniści).

Odsetek pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą szacowany jest na poziomie ok. 5%. Choroba cechuje się uporczywymi objawami i ograniczoną wydolnością wysiłkową, częstymi hospitalizacjami, złą jakością życia i lękiem o życie. W porównaniu z osobami o łagodnym przebiegu choroby pacjenci chorujący na ciężką astmę ponoszą 4-krotnie wyższe ryzyko hospitalizacji i 2-krotnie częściej korzystają z doraźnej pomocy medycznej oraz 4-krotnie częściej są niezdolni do wykonywania pracy zawodowej powyżej 5 dni roboczych. Ciężka, niekontrolowana astma stanowi również poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego z uwagi na wysokie koszty leczenia, bo choć choruje na nią niewielki odsetek pacjentów, to ich leczenie pochłania ponad 50% środków związanych z opieką na chorych na astmę w ogóle.

Do terapii ciężkiej postaci astmy wprowadzane są leki biologiczne. Tezepelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które blokuje limfopoetynę zrębu grasicy (TSLP). Jako czynnik alarmujący, TSLP, cytokina pochodząca z nabłonka dróg oddechowych, może aktywować szlaki zapalne typu 2. Tezepelumab został zatwierdzony w 2021 r. do stosowania u młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) oraz dorosłych chorych na ciężką astmę, niezależnie od endotypu i fenotypu.

Dowody naukowe

Zidentyfikowano pięć istotnych dokumentów towarzystw naukowych lub innych grup eksperckich spełniających przyjęte kryteria, w tym jedno opracowanie polskie (PTA/PTChP 2020) i cztery dokumenty zagraniczne (GINA 2023, Castagnoli 2023, Godbout 2023 oraz Shah 2023).

W wydanym w roku 2020 stanowisku Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) uznano, że w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja leczenia powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie doustnych GKS, i opracowany został algorytm alokacji pacjenta do terapii biologicznej.

Algorytm postępowania w przypadku ciężkiej astmy zawarty w wytycznych Global Initiative for Astma (GINA) zakłada ocenę fenotypu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej i czynników wpływających na przebieg choroby, jakość życia i zaostrzenia. W zależności od fenotypu stanu zapalnego i innych cech klinicznych, leczenie wspomagające ciężkiej astmy obejmuje leki biologiczne, obok terapii LAMA, LTRA i azytromycyną w małych dawkach (dorośli). Według wytycznych należy zaprosić pacjentów cierpiących na ciężką astmę do zapisania się do rejestru lub badania klinicznego, jeśli są dostępne. Należy rozważyć próbę leczenia uzupełniającego, wprowadzając do terapii anty-TSLP, chociaż dowody na skuteczność u pacjentów przyjmujących leczenie podtrzymujące doustnymi GSK są niewystarczające. GINA zaleca stosowanie terapii biologicznej u pacjentów po optymalizacji leczenia.

Konsensus kanadyjskich ekspertów (Godbout 2023) wskazuje, że w Kanadzie dostęp do leczenia biologicznego to podstawowy warunek poprawy wyników terapii pacjentów z ciężką astmą. Wybór leku biologicznego powinien być podyktowany fenotypem pacjenta (w tym wywiadem klinicznym), chorobami współistniejącymi, oceną biomarkerów i wynikami spirometrii.

Opracowanie włoskie podsumowujące najnowsze postępy w leczeniu astmy, koncentrując się na nowatorskich podejściach do astmy dziecięcej (Castagnoli 2023) zawiera stanowisko, że terapie biologiczne, w tym przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko szlakom zapalnym typu 2, są to wysoce skuteczne terapie dodatkowe w leczeniu ciężkiej astmy, i są obecnie zalecane jako leczenie uzupełniające pierwszego rzutu również w populacji pediatrycznej. Są dobrze tolerowane. Publikacja zawiera algorytm wskazujący na warunki wprowadzenia takiego leczenia. Przywołane zostały badania NAVIGATOR (2021), gdzie w grupie leczonej tezepelumabem wykazano istotnie mniejszą częstość rocznych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo (współczynnik częstości 0,44) i leczenie skutecznie poprawiało kontrolę astmy i czynność płuc. Ponadto terapia tezepelumabem zmniejszyła liczbę eozynofili we krwi, poziomy IgE i FeNO, co sugeruje szerokie spektrum działania w blokowaniu szlaków zapalnych typu 2. Wyniki tego badania były porównywalne z wynikami innych badań, w których uczestniczyły wyłącznie osoby dorosłe. Warto zauważyć, że w analizie

podgrup ograniczonej do młodzieży ($n=41$) współczynnik częstości występowania ciężkich zaostrzeń faworyzował tezepelumab (0,70, 95% CI 0,34–1,46), ale z szerokim przedziałem ufności, potencjalnie ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów pediatrycznych w tej grupie wiekowej.

W stanowisku NIHR Respiratory Biomedical Research Centre (Shah 2023) przedstawione zostało drzewo decyzyjne do ustalenia, od którego leku biologicznego należy rozpocząć terapię ciężkiej astmy, w oparciu o aktualną terapię, biomarkery stanu zapalnego (eozynofile we krwi i FeNO) oraz chorobę alergiczną. To drzewo decyzyjne opiera się na aktualnych dowodach i zakłada równy dostęp do wszystkich licencjonowanych leków biologicznych; nie uwzględnia preferencji pacjenta, drogi podawania, częstotliwości dawkowania ani kosztów. U pacjentów z ciężką astmą, u których występują częste zaostrzenia, słabo kontrolują objawy lub są uzależnieni od OCS, należy rozważyć dalszą terapię biologiczną. Wszystkie sześć dostępnych obecnie leków biologicznych skutecznie zwalczą ciężką astmę eozynofilową T2. W przeciwieństwie do niepowodzeń terapii ukierunkowanych na T17, IL-23 i leki przeciw neutrofilom, celowanie w cytokiny pochodzące z nabłonka okazało się korzystne u osób z astmą eozynofilową T2 wysoką i nieeozynofilową T2 niską. Wszystkie licencjonowane leki biologiczne – omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab i tezepelumab – są przepisywane jako terapia wspomagająca osobom chorym na ciężką astmę, u których często występują zaostrzenia i wykazują objawy zapalenia T2. Tezepelumab jest również zalecany w leczeniu osób bez zapalenia dróg oddechowych T2. Ponadto przepisywane są leki biologiczne, aby umożliwić stopniowe zmniejszanie dawki OCS i zmniejszenie przyszłego ryzyka powikłań związanych ze stosowaniem kortykosteroidów. Nie ma jednak bezpośrednich, randomizowanych, kontrolowanych badań (RCT) porównujących leki biologiczne stosowane w leczeniu ciężkiej astmy, co skutkuje niedoborem wysokiej jakości dowodów wspierających i ukierunkowujących podejmowanie decyzji klinicznych. Kwalifikacja do terapii biologicznej zależy od kryteriów licencyjnych, kryteriów lokalnego płatnika i przystępności cenowej, które różnią się w zależności od regionu i kraju.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 65 badań pierwotnych. Wyniki uzyskane w badaniu SOURCE wskazują na większą korzyść ze stosowania tezepelumabu 210 mg (+ SoC) względem placebo (+ SoC) odnośnie zaostrzeń astmy i czynności płuc, jednak dla głównego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja dziennej dawki OCS bez utraty kontroli astmy w 48 tygodniu), pomimo obserwowanego trendu, różnice między grupami nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Celem porównania tezepelumabu z komparatorami (omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem) przeprowadzono

porównanie pośrednie przez wspólny komparator – standardową terapię (SoC) z probabilistyczną metaanalizą sieciową. Porównanie tezepelumabu z terapią standardową oparto w szczególności o badania NAVIGATOR oraz PATHWAY. Metanaliza wyników tych badań wskazała na korzyści stosowania tezepelumabu: istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, istotne zmniejszenie wystąpienia ryzyka nasilanie objawów astmy, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia zatok. W zakresie zmniejszenia dawki OCS nie stwierdzono istotnych różnic między grupami tezepelumabu i terapii standardowej.

W ocenie rocznej częstości zaostrzeń (AAER) istotne różnice odnotowano w porównaniu z omalizumabem, stosunek częstości wyniósł 0,63 na korzyść tezepelumabu. W porównaniu z pozostałymi komparatorami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. W analizie subpopulacji z wyjściowo wysoką dawką ICS wykazano istotną różnicę na korzyść tezepelumabu w porównaniu z omalizumabem oraz benralizumabem. W zakresie rocznej częstości zdarzeń prowadzących do hospitalizacji istotne różnice odnotowano w porównaniu z omalizumabem, stosunek częstości wyniósł 0,34 na korzyść tezepelumabu. W pozostałych punktach końcowych nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z żadnym z komparatorów.

Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) i Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) wydało zalecenia dotyczące terapii biologicznej w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce w przypadku ciężkiej postaci astmy. Ekspertki podkreślają, że intensyfikacja leczenia powinna w pierwszej kolejności uwzględniać terapie biologiczne, a nie systemową terapię GKS. Dostępne opcje zintensyfikowanego leczenia uwzględniają dodanie tiotropium, terapii anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub anty-IL-5R α (benralizumab).

W Polsce leczenie biologiczne chorych na ciężką astmę odbywa się w ramach dedykowanego programu lekowego (B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82), gdzie finansowaniem objęte jest leczenie: tezepelumab, benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem. Opinie ekspertów są zgodne: leczenie biologiczne jest warunkiem poprawy efektów u pacjentów z ciężką astmą, a włączenie tezepelumabu do przedmiotowego programu lekowego poprawi dostępność pewnej grupy chorych na astmę ciężką do nowoczesnego leczenia. Skorzystają Pacjenci z rozpoznanym typem neutrofilowym astmy lub pacjenci, u których stwierdzono brak skuteczności dotychczas stosowanych leków biologicznych.

Problem ekonomiczny

Ze względu na wnioskowany sposób finansowania – w Programie Lekowym PL B.44 – wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz

z perspektywy wspólnej są zbliżone. W porównaniu do komparatorów ocena zależy od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka RSS. Stosowanie Tezpire (TEZ) jest droższe, lecz skuteczniejsze od SoC. Dla populacji, która spełnia kryteria włączenia obecnego PL B.44 komparatory stanowią wszystkie leki biologiczne wymienione w programie. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych wartości stanów zdrowia dla astmy kontrolowanej, kosztu tezepelumabu, wiek pacjentów wchodzących do modelu oraz alternatywne wartości śmiertelności z powodu zaostrzeń.

Ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest przyjęcie w modelu wyłącznie cen przetargowych komparatorów. Porównanie kosztu stosowania tezepelumabu z cenami przetargowymi leków biologicznych, zarówno w wariancie obejmującym RSS, jak i w wariancie jego nieobejmującym zawiąza efekt RSS w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wskazania bibliograficzne przedstawione w analizie wnioskodawcy nie pozwalały na weryfikację poprawności obliczeń wykonanych przez wnioskodawcę dotyczących macierzy przejść między stanami w modelu. Istotnym również ograniczeniem jest częściowy brak danych epidemiologicznych, dotyczących występowania chorób współistniejących związanych z przewlekłym stosowaniem OCS.

Oszacowany ICUR dla porównania TEZ vs. SoC zarówno przy uwzględnieniu RSS jak i w wariancie nieuwzględniającym RSS przewyższa próg opłacalności. Tezepelumab jest aktualnie refundowany we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym w ramach programu lekowego B.44. Wnioskowane warunki refundacji są zgodnie z aktualnie obowiązującymi dla produktu Tezpire w ampułko-skrzykawce. Wprowadzenie Tezpire w formie wstrzykiwacza nie powinno spowodować wzrostu udziałów tezepelumabu. W związku z powyższym wprowadzenie wnioskowanego produktu najprawdopodobniej nie spowoduje wzrostu wydatków płatnika publicznego.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali tezepelumab w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Tezpire jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA – w Austrii, Danii, Niemczech i Szwecji. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne zarówno pozytywne, jak i pozytywne warunkowo i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zbliżoną skuteczność do aktualnie dostępnych leków biologicznych. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo postawiono warunek ilości zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym oraz nieadekwatnej

kontroli z wykorzystaniem kortykosteroidów. Zwrócono uwagę również na konieczność obniżenia ceny. W rekomendacjach negatywnych wskazano na brak dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania produktu w miejsce komparatorów oraz brak możliwości refundacji w zaproponowanej cenie.

Główne argumenty decyzji

- Towarzystwa naukowe, eksperci i rekomendacje kliniczne wskazują, że leczenie biologiczne stanowi warunek poprawy jakości życia pacjentów z ciężką postacią astmy.
- Zbliżona skuteczność Tezspire do aktualnie dostępnych leków biologicznych.
- Udowodniono podobną skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo dla preparatu Tezspire zarówno w ampułkostrzykawce, jak i we wstrzykiwaczu, lek podawany w ampułkostrzykawce jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.44.

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 2023 r., poz. 826 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.423.1.16.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tezspire (tezepelumab) w ramach programu lekowego B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”; data ukończenia: 08.05.2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 76/2024 z dnia 20 maja 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne
rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon we
wskazaniu: Zespół Tourette'a

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających zawierających substancje czynne rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon we wskazaniu: Zespół Tourette'a.

Uzasadnienie

Zespół Tourette'a (Gillesa de la Tourette'a) jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym, które charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż 1 rok. Tiki mogą występować wiele razy w ciągu dnia (zazwyczaj w seriach), prawie codziennie lub z przerwami, przy czym okresy bezobjawowe nie mogą przekraczać trzech miesięcy. Choroba może być zdiagnozowana, jeśli rozpoczęła się przed 21 r.ż. Etiologia i patogenezą choroby nie są poznane.

Sposób leczenia pacjentów zależy od rodzaju i stopnia nasilenia objawów. Większość osób z zespołem Tourette'a nie wymaga leczenia farmakologicznego. Niemniej jednak, gdy objawy choroby są bardzo nasilone, a tiki w znacznym stopniu utrudniają normalne funkcjonowanie stosuje się środki farmakologiczne, głównie neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne. Żaden środek farmakologiczny nie powoduje trwałego i całkowitego wyeliminowania tików.

W warunkach polskich alternatywę dla przedmiotowych substancji czynnych stanowi brak leczenia farmakologicznego oraz interwencje behawioralne.

Produkty lecznicze zawierające rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd i zyprazydon były oceniane przez Rady Przejrzystości w 2018 i 2021 roku we wskazaniu: zespół Tourette'a.

W 2018 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadną refundację rysperydonu, arypiprazolu oraz topiramátu, natomiast refundację sulpirydu i zyprazydonu uznano za niezasadną (zyprazydon nie wykazał wyższości nad placebo, a dla sulpirydu nie odnaleziono wystarczających dowodów na poparcie stosowania z powodu małych liczebności prób w badaniach dotyczących tej substancji).

W 2021 roku podczas ponownej oceny uznano za zasadne refundację rysperydonu, arypiprazolu, topiramatu, sulpirydu oraz zyprazydonu.

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych odnaleziono jedne nowe wytyczne obejmujące arypiprazol:

- Stosowanie arypiprazolu zalecane jest w leczeniu zaburzeń tikowych, w tym zespół Tourette'a. [IB: istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dany sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny; dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji] (Wichniak 2021).

W zakresie pozostałych leków aktualne są wytyczne opisane w poprzednich raportach:

- Neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [siła rekomendacji]: rysperydon [silna], arypiprazol [średnia], zyprazydon [średnia], sulpiryd [średnia]. Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się arypiprazol (Janik 2018).
- Leki przeciwpsychotyczne (w tym oceniane w niniejszym opracowaniu: rysperydon, arypiprazol i zyprazydon oraz topiramat) mogą być stosowane w leczeniu tików u osób z Zespołem Tourette'a i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi [siła rekomendacji: słaba] (AAN 2019).

W powyższych wytycznych nie odniesiono się do możliwości farmakoterapii z zastosowaniem sulpirydu.

W ramach aktualizacji dowodów skuteczności odnaleziono jeden nowo opublikowany przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność arypiprazolu, rysperydonu, zyprazydonu i topiramatu w porównaniu z placebo w leczeniu zespołu Tourette'a (Farhat 2022). Aktywne leczenie wykazało istotnie statystycznie wyższą skuteczność nad placebo w zakresie zmiany nasilenia objawów tików. W badaniach pierwotnych włączonych do metaanalizy stosowano różne skale pomiarowe, w związku z tym do oceny skuteczności zastosowano standaryzowaną różnicę średnich (SMD, wartość poniżej zera faworyzuje leczenie): arypiprazol (SMD -0,60 [-0,83 do -0,38]; umiarkowana pewność dowodów); rysperydon (SMD -0,66 [-0,98 do -0,34]; umiarkowana pewność dowodów); zyprazydon (SMD -1,10 [-1,93 do -0,27]; niska pewność dowodów); topiramat (SMD -0,88 [-1,68 do -0,09]; niska pewność dowodów). Nie odnaleziono jakichkolwiek nowo opublikowanych badań oceniających skuteczność sulpirydu w leczeniu zespołu Tourette'a.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki przeglądu systematycznego Feng 2024 obejmującego ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków antypsychotycznych drugiej generacji (SGAs) w leczeniu zaburzeń psychicznych (ogółem, poza schizofrenią). Największe ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych wykazywał zyprazydon. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały lęk i sedację dla zyprazydonu, akatyzię i apatię dla arypiprazolu, brak miesiączki i hiperkinezję dla rysperydonu.

Nie odnaleziono jakichkolwiek nowo opublikowanych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania sulpirydu i topiramatu w zespole Tourette'a.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydatki na refundację produktów leczniczych zawierających rysperydon, aripiprazol, topiramat, sulpiryd, zyprazydon stosowanych w rozpoznaniu: zespół Tourette'a w latach 2021-2023 wyniosły od 500 tys. zł do 700 tys. zł rocznie. Około 80% stanowił koszt refundacji arypiprazolu. Łączny koszt refundacji pozostałych leków nie przekroczył 100 tys. zł.

Oszacowanie liczebności populacji przyjmujących oceniane leki jest niepewne ze względu na niską jakość danych. Na obecnym poziomie sprawozdawczości nie jest możliwe całkowite rozróżnienie, ilu pacjentów przyjmuje oceniane leki tylko w leczeniu zespołu Tourette'a, a ilu w leczeniu innych schorzeń podlegających refundacji aptecznej, współistniejących z zespołem Tourette'a. Szacowana liczebność pacjentów z rozpoznaniem zespołu Tourette'a wynosi od 1300 do 1700 pacjentów (u 900 do 1100 pacjentów zespół Tourette'a jest rozpoznaniem głównym). Farmakoterapię produktami leczniczymi zawierającymi: rysperydon, aripiprazol, topiramat, sulpiryd lub zyprazydon stosuje od 950 do 1100 pacjentów (w tym od 100 do 350 pacjentów z Zespołem Tourette'a, jako rozpoznaniem głównym).

Wśród ocenianych substancji czynnych najczęściej przepisywane były aripiprazol oraz rysperydon; sporadycznie: topiramat, sulpiryd i zyprazydon dla około 950-1100 pacjentów rocznie z rozpoznaniem: zespół Tourette'a (rozpoznanie główne i współistniejące).

Główne argumenty decyzji:

- pozytywna poprzednia opinia Rady Przejrzystości dotycząca zasadności refundacji leków zawierających substancje czynne rysperydon, arypiprazol, topiramat, sulpiryd, zyprazydon we wskazaniu: Zespół Tourette'a;
- brak nowych danych, które zmieniałyby ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ww. leków w tym wskazaniu;

- *brak alternatywnych technologii w leczeniu zespołu Tourette'a;*
- *utrzymanie możliwości zindywidualizowanej, rozpoczętej już terapii pacjentów z omawianym schorzeniem jako rozpoznaniem głównym.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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: WS.422.14.2024 „Rysperydon, arypiprazol, topiramata, sulpiryd, zyprazydon we wskazaniu: zespół Tourette'a”; data ukończenia: 15 maja 2024 r. (aktualizacja opracowań nr: OT.4221.33.2021, OT.4320.13.2018)