



BP.401.48.2024.PP

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 52/2024
w dniu 16 grudnia 2024 roku
w formie wideokonferencji**

Maciej Karaszewski otworzył posiedzenie o godzinie 10:01.

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

1. Artur Bachta
2. Anna Czerniecka-Kubicka
3. Katarzyna Galas
4. Maciej Karaszewski
5. Elżbieta Lanc
6. Marcin Lipowski
7. Tomasz Młynarski
8. Ewa Obuchowicz
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 oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania

- terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniach: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.
 5. Przygotowanie stanowiska w sprawie kwalifikacji świadczenia „Test HPV HR z gentypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18. Program profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego.
 6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Talzenna (talazoparibum) w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD- 10: C61)”.
 7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia.
 8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).
 9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania astmy i zmian zapalnych w układzie oddechowym u dzieci w środowisku zanieczyszczenia powietrza w kontekście przebytej pandemii COVID-19” realizowany przez Miasto Kraków.
 10. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej budesonidum we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.
 11. 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 zaprezentował kluczowe dane dot. produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów.

W dyskusji Rady udział wzięli: Maciej Karaszewski i Tomasz Młynarski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W doprecyzowaniu treści uchwały udział wzięli: Maciej Karaszewski i Tomasz Młynarski.

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

Ad 3. Analitycy Agencji zaprezentowali kluczowe dane dot. produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniach: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów i cukrzyca typu 2.

Tomasz Młynarski opuścił posiedzenie.

Aleksandra Zasada przedstawiła projekt stanowiska dla leku Jardiance we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Maciej Karaszewski i Aleksandra Zasada.

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

Ad 4. Aleksandra Zasada przedstawiła projekt stanowiska dla leku Jardiance we wskazaniu: cukrzyca typu 2.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym udział wzięli: Aleksandra Zasada i Maciej Karaszewski.

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

Katarzyna Galas opuściła posiedzenie.

Ad 1 cd. Przewodniczący zaproponował zmianę porządku obrad.

Zmieniony porządek obrad:

5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie kwalifikacji świadczenia „Test HPV HR z gentypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18. Program profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego.

7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Talzenna (talazoparibum) w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD- 10: C61)”.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).
9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania astmy i zmian zapalnych w układzie oddechowym u dzieci w środowisku zanieczyszczenia powietrza w kontekście przebytej pandemii COVID-19” realizowany przez Miasto Kraków.
10. Przygotowanie opinii w sprawie refundacji substancji czynnej budesonidum we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.
11. Zakończenie posiedzenia.

Ad 5. Analitik Agencji zaprezentował kluczowe informacje z raportu dot. produktu leczniczego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep, a projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Socha-Banasiak.

Tomasz Młynarski ponownie dołączył na posiedzenie.

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

Ad 6. Analitik Agencji omówił główne informacje z raportu „Test HPV HR z gentypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18. Program profilaktyki raka szyjki macicy”.

W dyskusji udział wzięli: Marcin Lipowski i Maciej Karaszewski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Lipowski.

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

Ad 7. Analitik Agencji zaprezentował kluczowe dane dot. produktu leczniczego Talzenna (talazoparibum), a projekt stanowiska Rady przedstawił Artur Bachta.

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

Maciej Karaszewski doprecyzował treść uchwały.

Katarzyna Galas ponownie dołączyła na posiedzenie.

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

Ad 8. Analityk Agencji zaprezentował kluczowe informacje z raportu dot. produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid, a projekt stanowiska Rady przedstawiła Ewa Obuchowicz.

W dyskusji udział wzięli: Maciej Karaszewski, Aleksandra Zasada i Ewa Obuchowicz.

Rada doprecyzowała treść stanowiska, w czym udział wzięli: Ewa Obuchowicz i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada większością głosów (9 głosów „za”, 1 głos „przeciw”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji przedstawił opracowanie dot. programu polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania astmy i zmian zapalnych w układzie oddechowym u dzieci w środowisku zanieczyszczenia powietrza w kontekście przebytej pandemii COVID-19, a projekt opinii Rady przygotowała Ewa Lanc.

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

Ad 10. Projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji refundacji substancji czynnej budesonidum we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawiła Katarzyna Galas.

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. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:35.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 145/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu
dot. przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516;*

we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493;*
- *Jardiance (empagliflozinum), tabl. powlekane, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516;*

we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² stosujących

leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1.73m² oraz albuminurii powyżej 200 mg/g, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego poziom całkowitych wydatków z budżetu płatnika.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Empagliflozyna jest inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania m.in. u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Lek Jardiance był oceniany w Agencji we wskazaniu analogicznym jak obecnie w 2023 roku. Rada Przejrzystości uznała wówczas objęcie leku refundacją za niezasadne. Argumenty przywołane za tym stanowiskiem to oparcie części analizy efektywności klinicznej i kosztowej o niepublikowane dane, wysokie koszty inkrementalne dla płatnika w perspektywie początkowych 2 lat refundacji, brak badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną w ocenianym wskazaniu oraz brak finansowania leku w krajach UE i EFTA. Natomiast Prezes Agencji wydał rekomendację pozytywną, pod warunkiem zawężenia wskazania do populacji z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, a także wdrożeniu instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem refundacyjnym lek Jardiance jest objęty refundacją we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Oceniany wniosek odnosi się do rozszerzenia populacji refundacyjnej i objęcie finansowaniem podgrupy z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub eGFR w zakresie od ≥ 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC), w ramach której stosuje się monoterapię inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB). Ekspert kliniczny zwrócił dodatkowo uwagę na

pacjentów niespełniających zasad refundacji (np. z eGFR >60 ml/min/1,73m², z albuminurią lub białkomoczem), kupujących floszyny z odpłatnością 100%. Leki Forxiga i Jardiance mają zarejestrowane odpowiedniki, co będzie ułatwiać dostęp do terapii floszynami.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi celem leczenia PChN jest redukcja ryzyka progresji i powikłań, w tym hospitalizacji, prawidłowe leczenie chorób współistniejących oraz utrzymanie jakości życia, funkcjonowania społecznego i możliwości podejmowania pracy. W leczeniu pacjentów z PChN (z lub bez cukrzycy) w pierwszej kolejności wskazuje się na możliwość stosowania ACEi lub ARB. We wszystkich rekomendacjach zaleca się stosowania inhibitorów SGLT-2 (w połączeniu z ACEi lub ARB bądź w monoterapii). W wytycznych nie odniesiono się do przewagi jednego z inhibitorów SGLT-2 nad innymi.

Dowody naukowe

Do badania pierwotnego EMPA-KIDNEY włączono pacjentów z eGFR od ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m² (niezależnie od poziomu albuminurii) oraz eGFR od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² przy uACR ≥ 200 mg/g (lub uPCR ≥ 300 mg/g). Populacja włączona do badania była zatem węższa od populacji wnioskowanej (tzn. nie obejmowała pacjentów z eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m² i albuminurią uACR w zakresie od 30 do < 200 mg/g).

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie leczonej empagliflozyną w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia ocenianych zdarzeń o 28% w porównaniu do grupy placebo. Częstość zdarzeń wyniosła odpowiednio 13,1% i 16,9%, 6,85 vs 8,96 zdarzeń/100 pacjento-lat, a hazard względny wynosił 0,72 [95% CI: 0,64; 0,82]. Wykazany efekt był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wyjściową wartość eGFR, jak również bez względu na wiek, płeć, etiologię przewlekłej choroby nerek i wywiad choroby sercowo-naczyniowej, a także w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowo stosowanych leków. W analizie składowych złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego istotną statystycznie wyższość empagliflozyny nad placebo stwierdzono w przypadku progresji choroby nerek: 11,6% vs 15,2%, 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81], w odróżnieniu od zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: 1,8% vs 2,1%, 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR=0,84 [95% CI: 0,60; 1,19]. W grupie empagliflozyny obserwowano istotnie, o 14% niższe ryzyko hospitalizacji (pierwszej i kolejnych) bez względu na przyczynę: 24,8 vs 29,2 zdarzeń/100 p-y, HR=0,86 [95% CI: 0,78; 0,95], p=0,003. W wyniku dodania empagliflozyny do leczenia standardowego istotnie zmniejszone zostało także ryzyko pierwszej hospitalizacji.

Ryzyko wystąpienia progresji choroby nerek zdefiniowanej jako złożony punkt końcowy, tj. czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych, było istotnie zmniejszone w grupie leczonej empagliflozyną, o 29% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 11,6% vs 15,2%; HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81]. Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego, złożonego punktu końcowego i istotny statystycznie na korzyść empagliflozyny.

Nie wykazano wpływu stosowania empagliflozyny na przeżycie całkowite.

Do przerwania leczenia dochodziło istotnie rzadziej w grupie empagliflozyny niż w grupie kontrolnej: 16,9% vs 19,4%; RR=0,87 [95% CI: 0,79; 0,96], NNT=40 [95% CI: 23; 154].

W toku prac analitycznych odnaleziono abstrakt, w którym przedstawiono długoterminowe wyniki stosowania empagliflozyny u pacjentów włączonych do badania EMPA-KIDNEY. W szerokiej populacji pacjentów z PChN zagrożoną progresją empagliflozyna nadal przynosiła dodatkowe korzyści sercowo-nerkowe do 12 miesięcy po jej odstawieniu.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami analizy kosztów-użyteczności (CUA) stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest tańsze i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej. Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność wynikająca z modelowania wyników badania EMPA-KIDNEY poza horyzont badania klinicznego.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej będzie związane z istotnym wzrostem nakładów płatnika publicznego. Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy wskazać na niepewność związaną z oszacowaniem populacji docelowej oraz przyjęty dwuletni horyzont czasowy. Jednak w dłuższym horyzoncie uwidaczniane będą oszczędności wynikające z mniejszych nakładów płatnika publicznego związanych z leczeniem nerkozastępczym.

Główne argumenty decyzji

- Populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY jest węższa od populacji wnioskowanej, która obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, czyli pacjentów o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN.
- Polskie wytyczne z 2024 zalecają stosowanie SGLTi u dorosłych osób z PChN z eGFR ≥ 20 do 45ml/min/1,73 m². Wytyczne PTN 2023 zalecają

stosowanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z PChN z eGFR <60 ml/min/1,73 m². Rekomendacje KDIGO 2024 zalecają leczenie inhibitorem SGLT2 w przypadku eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² z albuminurią ACR ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol), jak również sugerują leczenie pacjentów z eGFR od 20 do 45 ml/min/1,73 m² i albuminurią ACR < 200 mg/g (< 20 mg/mmol).

- W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje pozytywne ZIN 2023 i PBAC 2023, trzy rekomendacje pozytywne z ograniczeniami dotyczącymi zdefiniowania populacji docelowej (SMC 2024, NICE 2023, TLV 2023), rekomendację pozytywno-negatywną HAS 2024 (pozytywną dla populacji z eGFR między 20 a 45 ml/min/1,73 m² lub 45 a 90 ml/min/1,73 m² ze stosunkiem albumin do kreatyniny w moczu UACR ≥ 200 mg/g, zaś negatywną u pozostałych pacjentów), a także ocenę korzyści IQWiG 2023 (wskazującą na brak dowodów potwierdzających dodatkowe korzyści względem terapii porównawczej), wraz z rekomendacją pozytywną G-BA. Nie odnaleziono rekomendacji finansowanych stricte dotyczących stosowania empagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów.
- Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego.

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.423.0.10.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii”, data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 146/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu
dot. przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 14 tabl., GTIN: 05909991138493;*
- *Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 28 tabl., GTIN: 05909991138509;*
- *Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 30 tabl., GTIN: 05909991138516;*
- *Jardiance (empagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, opakowanie 60 tabl., GTIN: 05909991138523;*

we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie za odpłatnością 30%.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Jardiance był wcześniej oceniany w Agencji kilkakrotnie w różnych wskazaniach, w tym we wskazaniu związanym z przewlekłą niewydolnością serca (BIP: 146/2022, 160/2021), częściowo pokrywającym się z aktualnie wnioskowanym wskazaniem (BIP 146/2022), tj. przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzoną w badaniu echokardiograficznym strukturalną chorobą serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory). Opinia Rady

nr 44/2023 oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2023 były pozytywne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Wnioskowane obecnie wskazanie stanowi rozszerzenie aktualnej refundacji, tj. rozszerzenie populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca o chorych z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) powyżej 50%. Aktualnie refundowane jest opakowanie leku (tabletki powlekane, 10 mg, 28 szt.).

Dowody naukowe

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednego badania RCT EMPEROR-Preserved. W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie ($p=0,024$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego tego badania, tj. hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, o 17% względem placebo dodanego do SoC; HR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,98). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p=0,27$). W dodatkowej analizie pacjentów z wyjściową LVEF $>50\%$ uzyskano zbliżony wynik: HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,98), $p=0,0263$.

Wpływ empagliflozyny na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD) zasadniczo nie był uzależniony od wyjściowej wartości LVEF. W predefiniowanej analizie w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ oraz dodatkowej analizie w subpopulacji z LVEF $>50\%$, redukcja ryzyka CVD wyniosła: odpowiednio HR=0,89 (95%CI: 0,70; 1,13) i 0,90 (95%CI: 0,69; 1,17). Testy interakcji nie wskazywały na zależność ocenianego wyniku od wyjściowej wartości LVEF.

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie ($p=0,013$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej), o 22% względem placebo dodanego do SoC; HR=0,78 (95%CI: 0,64; 0,95); NNT=44 (95%CI: 24; 248). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p=0,093$). W dodatkowej analizie pacjentów z wyjściową LVEF $>50\%$ uzyskano zbliżony wynik: HR=0,79 (95%CI: 0,64; 0,97), $p=0,0263$.

W subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ całkowita częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwsza i kolejne) była liczbowo niższa w grupie leczonej empagliflozyną, w porównaniu z grupą kontrolną (6,8 vs 7,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat): HR=0,83 (95%CI: 0,66; 1,04), jednak różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,11$). W przypadku tego punktu końcowego wynik testu interakcji wskazywał na możliwą zależność pomiędzy wyjściową wartością LVEF a efektem empagliflozyny ($p=0,060$). Zbliżony wynik uzyskano także w podgrupie z LVEF $>50\%$: HR=0,82 (95%CI: 0,64; 1,04), $p=0,11$.

Wyniki analiz w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF w wąsko zdefiniowanych zakresach wartości (co 5 p.p.), wykazały istotne statystycznie zwiększenie ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych leczonych empagliflozyną z wyjściową wartością LVEF w zakresie $\geq 65\%$ do $< 70\%$ (HR=1,81; Anker 2022a).

Te i inne analizy wskazywały też na brak korzystnego efektu ocenianego leczenia (wartości HR bliskie jedności) u chorych z LVEF $\geq 60\%$ (Packer 2021a), LVEF $\geq 60\%$ do $< 65\%$ (Anker 2022a) i LVEF $\geq 65\%$ (Butler 2022b). Jednocześnie ryzyko całkowite hospitalizacji z powodu niewydolności serca pozostawało istotnie statystycznie zmniejszone w niewielkich podgrupach pacjentów z najwyższymi wartościami LVEF: $\geq 70\%$ (HR=0,41; Anker 2022a) i $> 72,5\%$ (HR=0,13; Butler 2022b). Testy interakcji, przeprowadzone w poszczególnych analizach dawały zróżnicowane wyniki; istotną statystycznie interakcję efektu empagliflozyny z wyjściową wartością LVEF ($p=0,008$) stwierdzono w analizie Packer 2021a wyodrębniającej trzy podgrupy (obok LVEF 41-49%, podgrupy LVEF $\geq 50\%$ do < 60 i LVEF $\geq 60\%$).

W dwóch z trzech analizowanych okresów obserwacji, tj. po 32 i 52 tyg. leczenia, dodanie empagliflozyny do SoC było związane z istotnie statystycznie zwiększonym prawdopodobieństwem zmniejszenia nasilenia objawów niewydolności serca (zmniejszenia klasy NYHA), w porównaniu z placebo (po 12 tyg. nie zaobserwowano różnicy istotnie statystycznej). W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (52 tyg.) szansa zmniejszenia klasy NYHA u pacjentów leczonych empagliflozyną była o ponad 30% większa, niż u pacjentów przyjmujących placebo: skorygowany OR=1,32 (95%CI: 1,10; 1,56); RR=1,19 (95%CI: 1,04; 1,36); NNT=30 (95%CI: 17; 126).

W jednym z trzech analizowanych okresów obserwacji, tj. po 32 tygodniach leczenia, dodanie empagliflozyny do SoC było związane z istotną statystycznie redukcją ryzyka zwiększenia nasilenia objawów niewydolności serca (podwyższenia klasy NYHA), w porównaniu z placebo; szansa podwyższenia klasy NYHA u pacjentów leczonych empagliflozyną była o ok. 37% mniejsza niż u pacjentów przyjmujących placebo: OR=0,63 (95%CI: 0,45; 0,87), $p=0,0059$. Po 12 i 52 tygodniach leczenia efekt ten nie był istotny statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że u 85,9% pacjentów stosujących empagliflozynę wystąpiło co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane oraz u 86,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była znacząco niższa w grupie leczonej empagliflozyną niż w grupie stosującej placebo (47,9% vs 51,6%), względne ryzyko wynosiło 0,93 (95% CI: 0,88; 0,98), $p = 0,0043$.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 76 735 zł/QALY bez RSS oraz [REDAKTOWANE] zł/QALY z RSS. Przedstawione wartości znajdują się poniżej aktualnego progu opłacalności.

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach refundacji: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W relacji do obecnych wydatków płatnika publicznego, przedstawionych w scenariuszu istniejącym oznacza to wzrost o odpowiednio od [REDAKTOWANE] rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS wyniesie w kolejnych latach refundacji: 6,0 mln zł, 17,5 mln zł, 29,9 mln zł i 48,1 mln zł. W relacji do obecnych wydatków płatnika publicznego, przedstawionych w scenariuszu istniejącym oznacza to wzrost o odpowiednio od 1,8% do 14,1% rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorców z uwzględnieniem RSS związany z objęciem refundacją leku Jardiance w ramach terapii HFpEF w Polsce wyniesie w kolejnych latach: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. W relacji do obecnych wydatków z perspektywy wspólnej, przedstawionych w scenariuszu istniejącym, oznacza to wzrost o odpowiednio od [REDAKTOWANE] rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorców bez uwzględnienia RSS wyniesie w kolejnych latach: 6,8 mln zł, 20,0 mln zł, 34,3 mln zł i 55,1 mln zł. W relacji do obecnych wydatków z perspektywy wspólnej, przedstawionych w scenariuszu istniejącym oznacza to wzrost o odpowiednio od 1,7% do 12,9% rocznie w trakcie czteroletniego horyzontu czasowego.

Odnaleziono siedem pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie przewagi w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca). W rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na ograniczone dowody. W jednej rekomendacji pozytywnej (CADTH) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. W niemieckiej G-Ba wskazano na istnienie niewielkiej dodatkowej korzyści.

Główne argumenty decyzji

- udowodniona skuteczność kliniczna leku,
- efektywność kosztowa.

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.423.0.12.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach”, data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Boehringer Ingelheim Sp. z o. o.

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim Sp. z o. o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 147/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu
dot. cukrzycy typu 2

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 14 szt.,
GTIN: 05909991138493,
- Jardiance (empagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 30 szt.,
GTIN: 05909991138516,
- Jardiance (empagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 60 szt.,
GTIN: 05909991138523,
- Jardiance (empagliflozinum), tabl. powl., 10 mg, 28 szt.,
GTIN: 05909991138509;

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem wprowadzenia dodatkowego mechanizmu RSS umożliwiającego ograniczenie całkowitych wydatków płatnika (mechanizm typu CAP).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W zakresie wskazań dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, lek Jardiance był dotychczas trzykrotnie przedmiotem oceny Agencji w 2017, 2022 i 2023 roku (stanowiska nr: 43/2017, 80/2022, 139/2023). We wszystkich przypadkach opinia Rady i rekomendacja Prezesa Agencji były warunkowo pozytywne.

Aktualne wskazanie refundacyjne obejmuje chorych na cukrzycę typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz

bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wnioskowane obecnie wskazanie stanowi rozszerzenie populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

Dowody naukowe

Analizę kliniczną oparto na jednym randomizowanym badaniu klinicznym EMPA-REG OUTCOME oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLC (+ terapia podstawowa) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

W ramach oceny I-rzędowego punktu końcowego nie stwierdzono IS różnic pomiędzy empagliflozyną stosowaną w dawce 10 mg (EMPA-10) + STD vs STD w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu): 10,4% w grupie EMPA-10 + STD vs 12,1% w grupie PLC + STD (HR=0,85 [95% CI: 0,72; 1,01], p=0,07). Jednocześnie różnice osiągnęły poziom IS w przypadku populacji łącznej stosującej EMPA, tj. EMPA 25 mg oraz EMPA 10 mg (3P-MACE: 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p < 0,001). Brak IS różnic między grupami obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) – podstawowego drugorzędowego punktu końcowego badania EMPA-REG OUTCOME.

W grupie EMPA-10 + STD raportowano również IS redukcję ryzyka zgonu ogółem – HR= 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p=0,001 oraz hospitalizacji bez względu na przyczynę – HR=0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p<0,001.

Istotną statystycznie wyższość EMPA-10 + STD vs PLC + STD uzyskano w zakresie zgonów sercowo-naczyniowych – HR = 0,65 (95%CI: 0,50; 0,85), p=0,002. W zakresie pozostałych odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym: zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niezakończonego zgonem i przemijającego napadu niedokrwienego różnice nie osiągnęły poziomu IS.

W powyższym zakresie spójne wyniki uzyskano dla EMPA-10 i dla populacji łącznej badania EMPA-REG OUTCOME.

Ponadto, zarówno w populacji łącznej (EMPA 25 mg, EMPA 10 mg), jak i w analizie z wyodrębnieniem grupy leczonej w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną raportowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z niewydolnością serca, w tym m.in. hospitalizacji

z powodu niewydolności serca, niewydolności serca i ciężkiej niewydolności serca.

Dodatkowo istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji wykazano również dla punktów końcowych obejmujących: zdarzenia mikronaczyniowe – rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy oraz nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii; kontrolę glikemii – średnia zmiana zawartości HbA1C, dodanie dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowej terapii związana z zastosowaniem ocenianego leczenia; średnią zmianę stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowych; kontrolę masy ciała w zakresie średniej zmiany masy ciała względem wartości wyjściowych; średnią zmianę wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; kontrolę ciśnienia tętniczego krwi oraz utrzymanie czynności nerek – w zakresie średniej zmiany eGFR.

W badaniu EMPA-REG OUTCOME wykazano, że leczenie EMPA-10 w porównaniu z PLC związane jest z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,90 [0,81; 1,00], p=0,0443), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,88 [0,82; 0,95], p=0,0005), ostrej niewydolności nerek (RR=0,78 [0,62; 0,98], p=0,0318) oraz incydentów zakrzepowo-zatorowego (RR=0,45 [0,20; 0,98], p=0,0447)

W ramieniu EMPA-10 odnotowano IS większe ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych (RR=3,62 [2,59; 5,07], p<0,0001).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego w wariacie uwzględniającym RSS jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego w wariacie bez RSS jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 12 710 PLN/QALY oraz 17 943 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z pozytywną decyzją o rozszerzeniu refundacji dla wszystkich flozyn (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) oszacowano na 194,26 mln zł (I rok) i 335,25 mln zł (II rok) w wariacie bez RSS oraz na [redacted] z RSS. Wzrost wydatków płatnika na produkt Jardiance wyniesie o ok. 145,69 mln PLN w I i ok. 251,42 mln PLN w II roku refundacji

w wariancie bez RSS oraz o [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Z perspektywy wspólnej, refundacja produktu Jardiance w rozszerzonych wskazaniach wiąże się z dodatkowymi wydatkami na poziomie 185,57 mln PLN w I i ok. 320,25 mln w II roku w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] w wariancie z RSS. Całkowity wpływ na budżet finansowania wszystkich flozyn oszacowano na 249,19 mln PLN (I rok) i 430,04 mln PLN (II rok) bez RSS oraz [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Główne argumenty decyzji

- *Badania kliniczne wskazujące skuteczność ocenianej technologii,*
- *Efektywność kosztowa,*
- *Pozytywne rekomendacje refundacyjne,*
- *Zgodność z wytycznymi klinicznymi.*

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.423.0.11.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość”, data ukończenia: 5.12.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Boehringer Ingelheim Sp. z o. o.

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim Sp. z o. o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 148/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep
we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów
pediatrycznych powyżej 7 roku życia

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep, roztwór doustny, butelka 125 ml we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocenie podlega wydawanie zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Renastep (roztwór doustny, butelka 125 ml) w zawężonym wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia, w stosunku do poprzedniego zlecenia MZ, które dotyczyło wskazania: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych. Aktualne zlecenie MZ zostało przygotowane z uwagi na fakt udostępnienia wyników badania klinicznego dla wnioskowanego śsspż w populacji pacjentów pediatrycznych powyżej 7 r.ż.

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10 N18) to według definicji Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) utrzymujące się ≥ 3 miesiące uszkodzenie nerek (definiowane jako obecność strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości) i/lub $GFR < 60$ ml/min/1,73 m² przez ≥ 3 miesiące z/bez uszkodzenia nerek. Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3/1 mln. PChN wpływa na wiele układów, w tym wydzielania wewnętrznego (przemiana wapniowo-fosforanowa, wzrost), krwiotwórczy, odpornościowy oraz sercowo-naczyniowy. U dzieci z PChN dochodzi do zaburzeń odżywiania i niedoborów białka z takich powodów jak jadłowstręt, nudności i wymioty w przebiegu mocznicy, a także nieprawidłowe odczuwanie smaku. W tej grupie obserwuje się również zaburzenia jonowe. Szczególnie małe dzieci potrzebują odpowiedniej podaży kalorii w celu zapewnienia wzrostu oraz podaży białka umożliwiającej

utrzymanie równowagi azotowej i zachowanie beztłuszczowej masy ciała. Niektórzy chorzy mogą wymagać dodatkowego żywienia przez sondę (zgłębnik nosowo-żołądkowy) lub gastrostomię, jeśli odżywianie doustne nie zapewnia osiągnięcia właściwej masy ciała i wzrostu. Podczas dializowania dochodzi do utraty wielu witamin, dlatego dzieci leczone tą metodą wymagają uzupełniania witamin w diecie, zwłaszcza kwasu foliowego czy witamin z grupy B. Leczenie obejmuje postępowanie: przyczynowe, hamujące postęp choroby, zapobiegające powikłaniom, przygotowujące do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze. W schyłkowej niewydolności nerek chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego, co powoduje cofanie się większości objawów.

Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych wytycznych praktyki klinicznych zmieniających wnioskowanie z poprzedniego opracowania Agencji z 2022 r. W poprzednim opracowaniu, odnalezione wytyczne (PTN 2019, NHS 2022, PRNT 2021, NICE 2021, BDA 2020 i PRNT 2020) wskazywały, że w przypadku dzieci z PChN należy monitorować i ograniczać poziom fosforanów i potasu oraz zapewnić odpowiednią podaż energetyczną (zapotrzebowanie energetyczne u dzieci z PChN powinno być analogiczne jak u dzieci zdrowych). Jednak moment rozpoczęcia odpowiedniej suplementacji i rozpoczęcia ograniczenia fosforanów w diecie u pacjentów z PChN było kwestią dyskusyjną. Renastep wymieniany był jedynie przez brytyjskie wytyczne (NHS 2022) z zastrzeżeniem, że nie powinien być stosowany jako jedyne źródło żywienia oraz bez konsultacji z pediatrycznym dietetykiem nefrologicznym.

Nie odnaleziono również żadnych wytycznych refundacyjnych dot. Renastepu, poza uwzględnionymi w poprzednim opracowaniu Agencji – pozytywnymi australijskimi rekomendacjami PBAC 2019/2020 w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek u dzieci. Zwrócono uwagę, że Renastep jest istotną alternatywą dla refundowanych w Australii komparatorów i wypełnia kliniczną lukę w wymaganiach żywieniowych dla dzieci w wieku 10-18 lat, ponieważ dostarcza dwa razy więcej kalorii niż Renastart i Kindergen (potencjalne komparatory). W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych, opublikowanych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

W toku prac analitycznych otrzymano jednak od MZ wyniki badania prospektywnego, bez grupy kontrolnej – NCT03602937 „Evaluation of Renastep (Renastep)”, finansowanego przez producenta ocenianej technologii. Badanie to dotyczyło oceny tolerancji żołądkowo-jelitowej, przestrzegania zaleceń i przydatności odżywczej preparatu Renastep w okresie 28 dni u uczestników w wieku 3-18 lat z PChN. Wyniki wspomnianego badania wskazują, że w populacji pediatrycznej (średnia wieku: 8 lat; n=18; głównie pacjenci

w stadium 5 PChN) większość pacjentów przestrzegała zaleceń, co do odpowiedniego dawkowania produktu (ok. 82%), a Renastep zaspokajał blisko połowę ich zapotrzebowania energetycznego. Wyniki w zakresie parametrów biochemicznych tj. poziomu fosforanów czy stężenia potasu w surowicy u pacjentów z wysokimi wartościami referencyjnymi uległy poprawie. Produkt ten był dobrze tolerowany, a 89% pacjentów chciałoby kontynuować jego stosowanie. Średnie spożycie Renastepu wynosiło 380 ml/dzień.

Głównym ograniczeniem analizy są bardzo słabe dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Renastep (niska jakość dowodów, niewielka próba badawcza, brak opublikowanych wyników), jak również brak dowodów naukowych porównujących ocenianą interwencję z komparatorami – preparatami Renastart i Kindergen.

Konsultant Krajowa w dz. nefrologii dziecięcej podkreśla, że Renastep jest skutecznym uzupełnieniem diety zgodnej z rekomendacjami dla dzieci z PChN (w 4. i 5. stadium), która jest niewystarczająca dla danej populacji docelowej. Dodatkowa suplementacja w postaci wnioskowanej technologii jest szczególnie ważna dla dzieci z zaburzeniami odżywiania (tj. dzieci z zaawansowaną PChN lub niedożywieniem) oraz zaburzeniami elektrolitowymi w odniesieniu do potasu i fosforu (tj. hiperkalemią lub hiperfosfatemią). Konsultant sugeruje jednak, że ten preparat żywieniowy powinien być refundowany dla wszystkich dzieci, niezależnie od grupy wiekowej, gdyż ta grupa pacjentów jest niewielka (a grupa powyżej 7 r.ż. stanowi maks. 10-20 pacjentów rocznie). W przypadku dawkowania Renastepu istotne jest podejście spersonalizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z obliczeniami prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Renastep w ramach importu docelowego wyniosą 815,3 tys. zł (min. 296,5 tys. zł; max. 1,6 mln zł.).

Główne argumenty decyzji

- Istotny problem konieczności wsparcia żywieniowego dzieci z PChN z zaznaczeniem indywidualnego doboru preparatu.
- Pozytywna opinia Konsultanta Krajowego ds. nefrologii dziecięcej w zakresie refundacji preparatu w omawianym wskazaniu.

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.4211.35.2024 (Aneks do opracowania nr OT.4211.14.2022) „Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia”; data ukończenia: 11.12.2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 149/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej
typy 16 i 18” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem opinii jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia „Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” jako świadczenia gwarantowanego w programie profilaktyki raka szyjki macicy.

Rak szyjki macicy (RSzM) jest nowotworem, którego głównym czynnikiem ryzyka jest przetrwałe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) o wysokim potencjale onkogennym (hrHPV). Zakażenia HPV należą do najczęstszych infekcji narządów płciowych u ludzi, w większości przebiegają bezobjawowo i ulegają samoistnej regresji. Około 70% nowotworów szyjki macicy na świecie jest wywoływanych przez typy 16 i 18 HPV. Największe znaczenie w profilaktyce wtórnej RSzM mają populacyjne badania przesiewowe.

*Test HPV HR (ang. high-risk HPV) jest badaniem molekularnym stosowanym w diagnostyce *in vitro* w celu wykrycia obecności DNA lub RNA wysokoonkogennych typów HPV (w szczególności typów 16 i 18) w wymazie pobranym z szyjki macicy. Pobranie materiału do badania może być realizowane przez lekarza specjalistę (AOS) lub samodzielnie pod nadzorem lekarza/położnej POZ (tzw. self-sampling). Test HPV HR może być wykonywany jako podstawowe badanie przesiewowe, w triage z cytologią lub jednocześnie z cytologią (ang. co-testing) (PTKiPSM 2022). Alternatywną technologią medyczną, aktualnie finansowaną ze środków publicznych w ramach profilaktyki RSzM jest cytologia klasyczna.*

Obecnie program profilaktyki RSzM opiera się na realizacji trzech etapów, tj.:

- A. Etap podstawowy - pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego realizowane w AOS lub przez położną POZ.*

B. Etap diagnostyczny - ocena mikroskopowa materiału cytologicznego przesłanego przez realizatora etapu podstawowego z wynikiem badania wg klasyfikacji Bethesda autoryzowanym przez lekarza patomorfologa.

C. Etap diagnostyki pogłębionej (w przypadku nieprawidłowych wyników rozmazów cytologicznych) - kolposkopia lub kolposkopia z biopsją.

Wprowadzenie nowego świadczenia (w miejsce poprzedniego opartego na „zwykłym” badaniu cytologicznym), w którym można pobrać materiał bez udziału ginekologa (tzw. „self-sampling”) zapewnia większą dostępność badania.

Zgodnie z założeniami programu przedstawionego w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), w przypadku uzyskania ujemnego wyniku badania molekularnego HPV HR, pacjentka jest uprawniona do kolejnego badania za 5 lat. W przypadku wyniku dodatniego z próbki pobranej metodą „self-sampling”, pacjentka jest kierowana do jednostki realizującej etap podstawowy programu profilaktyki RSzM celem pobrania materiału cytologicznego z szyjki macicy i wykonania rozmazu na podłożu płynnym (ang. Liquid-Based Cytology, LBC). Natomiast przypadku dodatniego wyniku testu HPV HR z próbki pobranej przez personel medyczny na fotelu ginekologicznym LBC jest wykonywana z tej samej próbki. Dalsze postępowanie uzależnione jest od wyniku oceny LBC.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że aktualnie LBC nie jest finansowana ze środków publicznych.

Dowody naukowe

Test HPV HR z genotypowaniem w zakresie 16/18 miał wyższą swoistość, ale był istotnie mniej czuły niż inne testy HPV HR. Trafność diagnostyczna testów HPV HR z genotypowaniem 16/18 była porównywalna z badaniami cytologicznymi (Terasawa 2022).

Testy HPV HR oparte o amplifikację sygnału miały istotnie niższą czułość w przypadku wykrywania CIN2+ [0,85, 95%CI: (0,80-0,89)] oraz CIN3+; [0,86, 95%CI: (0,76-0,98)] oraz istotnie niższą swoistość [0,96, 95%CI: (0,93-0,98)] dla CIN2+ w przypadku próbek pobranych samodzielnie w porównaniu z pobranymi przez lekarza. Czułość testów HPV HR opartych o PCR dla CIN2+ i CIN3+ nie różniła się istotnie w przypadku próbek pobranych samodzielnie w porównaniu z pobranymi przez lekarza. Swoistość testów HPV HR opartych o PCR dla CIN2+ była niższa [0,99, 95%CI: (0,97-0,99)] w przypadku próbek pobranych samodzielnie w porównaniu z pobranymi przez lekarza. Średnio 0,7% (95%CI: (0,4-1,0) zakres (0,0%-2,7%), I²=77,5%) samodzielnie pobranych próbek miało nieodpowiednią jakość do badania HPV HR. Średnio, współczynnik wykrywalności był 2,28 razy (95%CI: 1,44-3,61, I²=41,4%) wyższy w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Średnio, wykrywalność CIN2+ na liczbę przebadanych kobiet była podobna w obu ramionach badania (Arbyn 2018).

Nie odnaleziono badań odnoszących się do potencjalnych działań niepożądanych związanych z testem HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 oraz „self-sampling” w programie badań przesiewowych.

Wytyczne kliniczne wskazują, że w ramach badań przesiewowych w kierunku RSzM test HPV HR może być wykonywany np. samodzielnie jako podstawowe badanie przesiewowe (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022, GGPO 2022, WHO 2021), w triage (WHO 2021) lub co-testing (PTKiPSM 2022, GGPO 2022). Polskie wytyczne (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022) zalecają skринing oparty na teście HPV HR z oznaczaniem genotypów 16/18 oraz dodatkowo cytologię LBC u kobiet z dodatnim wynikiem HPV HR w ramach triage. Według wszystkich rekomendacji zagranicznych badania przesiewowe powinny być oparte o test HPV z możliwością genotypowania. Do testów HPV można wykorzystać próbki pobrane zarówno przez personel medyczny jak i samodzielnie przez pacjentki.

Konsultant Krajowy w dz. ginekologii onkologicznej wskazuje na zasadność finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii jako podstawowego badania przesiewowego w programie profilaktyki RSzM w Polsce. W opinii Eksperta badanie hrHPV na materiale pobranym samodzielnie przez pacjentkę będzie miało takie same parametry diagnostyczne jak testy wykonane na materiale pobranym z szyjki macicy przez lekarza lub położną. Zdaniem Eksperta wnioskowane świadczenie zdecydowanie poprawi uczestnictwo w programie profilaktyki raka szyjki macicy.

Problem ekonomiczny

Kwalifikacja przedmiotowego świadczenia jako gwarantowanego z zakresu programu profilaktyki RSzM będzie się wiązała z rocznymi wydatkami płatnika publicznego do 261 mln zł w wariancie najbardziej prawdopodobnym (od 61 mln zł do 366 mln zł rocznie w wariantach skrajnych).

Przeanalizowano programy badań przesiewowych w kierunku RSzM w 12 krajach (Holandia, Turcja, Włochy, Szwecja, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Wielka Brytania, Belgia, Niemcy, Czechy). We wszystkich analizowanych państwach w badaniach przesiewowych wykonuje się testy w kierunku HPV HR. W większości krajów test HPV HR jest wykorzystywany jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku RSzM. W większości krajów w ramach przeprowadzania testu HPV wykonywane jest genotypowanie.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) Lew 2017 dla Australii, wskazała na niższe koszty profilaktyki RSzM przy użyciu testu HPV HR w porównaniu do badania cytologicznego. Natomiast self-sampling może być efektywny kosztowo w kontekście zwiększania zgłaszalności do badań przesiewowych RSzM.

Główne argumenty decyzji

- *Udowodniona skuteczność diagnostyczna w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.*
- *Pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych.*
- *Przewidywana istotna poprawa uczestnictwa w programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce.*

Uwaga Rady

Wyjaśnienia wymaga kwestia charakteru/rodzaju nadzoru lekarza lub położnej POZ w ramach samodzielnego pobrania materiału biologicznego przez pacjentkę (self-sampling).

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.420.17.2024 „Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18”, Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy; data ukończenia: 12.12.2024 r.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 150/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Talzena (talazoparyb) w ramach programu
lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-
10: C61)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062348826,*
- *Talzena (talazoparyb), kapsułki twarde, 0,1 mg, 30 kaps., GTIN: 05415062115466,*

ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” w skojarzeniu z enzalutamidem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genach HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C), bez wcześniejszego leczenia:

- *inhibitorem PARP,*
- *systemowego w mCRPC (z wyjątkiem leczenia analogiem lub antagonistą LHRH),*
- *nowym lekiem hormonalnym (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do kosztu zapewniającego efektywność kosztową.*

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Objęcie refundacją w ramach programu lekowego B.56, w ramach którego miałby być stosowany w skojarzeniu z enzalutamidem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej

lub somatycznej) w genach HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C), bez wcześniejszego leczenia:

- inhibitorem PARP,
- systemowego w mCRPC (z wyjątkiem leczenia analogiem lub antagonistą LHRH),
- nowym lekiem hormonalnym (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu).

Dowody naukowe

Dostępne dowody naukowe z badań klinicznych wykazały istotną korzyść z wnioskowanej terapii w zakresie czasu wolnego od progresji radiologicznej, wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR), częstości występowania odpowiedzi PSA (redukcja PSA o $\geq 50\%$), czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) globalnej oceny jakości życia, objawów ze strony układu moczowego w porównaniu z przyjętymi komparatorami. Należy zwrócić uwagę, że wnioskowana terapia wiązała się z istotnie większą (ponad 2-krotnie) częstością ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu do monoterapii enzalutamidem.

Problem ekonomiczny

Stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z komparatorami jest droższe i skuteczniejsze, oszacowany ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności.

Główne argumenty decyzji

- Niezaspokojona potrzeba zdrowotna w ocenianej populacji.
- Udowodniona korzyść kliniczna.
- Wartości wskaźników analizy użyteczności kosztów znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.49.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD 10: C61)«”; data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 151/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną flekainid w wielu
wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W 2021 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2021 oraz pozytywna Rekomendacja Prezesa nr 30/2021) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających flekainid, jako substancję czynną w preparatach o natychmiastowym uwalnianiu i przedłużonym uwalnianiu we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).

W Polsce od 28.10.2021 r. dostępny jest flekainid w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu. Zapisy dotyczące zarejestrowanych wskazań do stosowania w głównej mierze pokrywają się dla obu postaci leków – o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu. Wyjątek stanowi zapis, iż w leczeniu napadowych arytmii przedsionkowych tabletki są wskazane do stosowania u pacjentów po kardiowersji z objawami powodującymi niepełnosprawność, podczas gdy kapsułki o przedłużonym uwalnianiu są wskazane u pacjentów z objawami podmiotowymi po kardiowersji. Ponadto, tabletki można stosować w celu utrzymania prawidłowego rytmu serca po kardiowersji za pomocą innych metod, podczas gdy zapisy rejestracyjne kapsułek o przedłużonym uwalnianiu pomijają tę kwestię.

Zdaniem ekspertów flekainid powinien być finansowany ze środków publicznych w arytmiach nadkomorowych, ponieważ jest skutecznym, sprawdzonym i bezpiecznym lekiem, zalecanym do stosowania w wytycznych praktyki klinicznej. Stanowi alternatywę dla nielicznych leków antyarytmicznych, szczególnie po ich nieskuteczności i/lub ablacji. Uważają również, że lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych w arytmiach komorowych, ponieważ jest zalecany do stosowania w wytycznych praktyki klinicznej w określonych grupach pacjentów (np. bez istotnej strukturalnej choroby serca) z uwzględnieniem przeciwwskazań. Stanowi alternatywę dla nielicznych leków antyarytmicznych, szczególnie w przypadku ich nieskuteczności i/lub ablacji.

Dowody naukowe

Wytyczne Towarzystw Kardiologicznych: American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the American College of Clinical Pharmacy (ACCP) oraz the Heart Rhythm Society (HRS) dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków (ACC/AHA/ACCP/HRS 2023), jak również Konsensus Grupy Roboczej ds. Arytmii Austriackiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczący ostrej opieki nad pacjentami z arytmiami komorowymi (ÖKG 2021) oraz wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Torakochirurgów (EACTs) w kwestii zastosowania flekainidu u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca odnoszą się do flekainidu jako substancji czynnej. Ocena równoważności farmakodynamicznej postaci o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu była przedmiotem jednego randomizowanego badania klinicznego Coumel 2003, którego wyniki wskazują na brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy wymienionego badania uznali, że obie formy flekainidu okazały się farmakodynamicznie równoważne. W badaniu wzięli udział dorośli pacjenci z epizodami napadowego migotania przedsionków. Zwrócono jedynie uwagę na różnice w postaci okołodobowego wzorca amplitudy załamków w odcinku QRS (występowanie takiego wzorca w przypadku flekainidu IR, brak w przypadku flekainidu CR). Co ważne, profil bezpieczeństwa obu postaci był zbliżony. Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, że nie odnaleziono badań wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo flekainidu w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Problem ekonomiczny

Koszt terapii został oszacowany na podstawie ceny produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

W 2023 roku w ramach importu docelowego wydano 193 zgody na refundację flekaininy w postaci o przedłużonym uwalnianiu dla 150 pacjentów co obejmuje łącznie 1 886 opakowań po 30 tabletek. W 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano produkty lecznicze zawierające flekainid w kwocie ok. 50 tys. zł

we wskazaniu arytmie komorowe i w kwocie ok. 57 tys. zł we wskazaniu arytmie nadkomorowe (preparaty po 100 lub 150 mg).

Biorąc pod uwagę możliwość stosowania w terapii preparatu Flecaine LP lub Fleiderina planowany średni roczny koszt terapii całej populacji pacjentów we wskazaniu arytmie nadkomorowe wyniesie między ok. 63,9 tys. zł (wariant minimalny, przy założeniu, że wszyscy chorzy stosują Flecaine LP) a 91,9 tys. zł (wariant maksymalny, przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują lek Fleiderina). Średni roczny koszt terapii całej populacji pacjentów we wskazaniu arytmie komorowe wyniesie między ok. 58,5 tys. zł (wariant minimalny, przy założeniu, że wszyscy chorzy stosują Flecaine LP) a 84,5 tys. zł (wariant maksymalny, przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują lek Fleiderina).

Całkowity roczny koszt terapii pacjentów w obu wskazaniach: arytmie nadkomorowe i komorowe będzie wynosić odpowiednio między 122,4 tys. zł (przy zastosowaniu Flecaine LP w całej populacji pacjentów) i ok. 176,4 tys. zł (przy zastosowaniu leku Fleiderina w całej populacji). Koszt terapii pacjentów nie stanowiłby dużego obciążenia dla budżetu płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

- Pozostawienie możliwości wyboru technologii medycznej.
- Brak dowodów naukowych wskazujących na konieczność zmiany dotychczasowego stanowiska Rady Przejrzystości.

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.4211.28.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.5.2021) „Flekainid w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy)”; data ukończenia: 12 grudnia 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 201/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie
wczesnego wykrywania astmy i zmian zapalnych w układzie
oddechowym u dzieci w środowisku zanieczyszczenia powietrza
w kontekście przebytej pandemii COVID-19” (m. Kraków)

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania astmy i zmian zapalnych w układzie oddechowym u dzieci w środowisku zanieczyszczenia powietrza w kontekście przebytej pandemii COVID-19” (m. Kraków).

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt polityki zdrowotnej zaplanowanej do realizacji przez gminę Miasto Kraków w zakresie wykrywania astmy, zmian zapalnych w układzie oddechowym u dzieci w środowisku zanieczyszczenia powietrza w kontekście przebytej pandemii COVID-19.

Program jest dedykowany uczniom klas III uczęszczającym do szkół podstawowych z terenu gminy miejskiej Kraków /około 9800 osób w ramach I etapu i około 1470 w ramach II etapu oraz rodzice/opiekunowie prawni dzieci w ramach działań informacyjno-edukacyjnych: około 157 400 osób/.

Czas realizacji programu przewidziany jest na lata 2025-2028.

Całkowite koszty – 2 743 373 zł /rocznie: 914 158 zł/. W budżecie programu nie wskazano źródeł jego finansowania.

W ramach interwencji w PPZ zaplanowano przeprowadzenie pomiarów tlenu azotu w wydychanym powietrzu /FeNO, w okresach jesień/zima oraz wiosna/lato w I etapie programu. Dzieci z nieprawidłowymi wynikami pomiarów zostaną objęte pogłębioną diagnostyką w II etapie programu, w ramach której planuje się ocenę parametrów rozwojowych, badanie fizykalne i badanie czynnościowe układu oddechowego. W ramach programu realizowana będzie kampania o charakterze informacyjno-edukacyjnym.

Eksperci opowiadają się za finansowaniem przez JST programów profilaktyki i wczesnego wykrywania astmy. Przemawia za tym fakt, że mają wiedzę na temat populacji podlegającej interwencji, wiedzę o lokalnych potrzebach oraz możliwościach edukacyjnych i terapeutycznych.

Rekomendacje w zakresie diagnostyki astmy u dzieci i młodzieży są zróżnicowane pod względem zalecanych badań diagnostycznych, warunków ich realizacji oraz wieku populacji, u których należy je wykonywać.

PPZ gminy Miasta Kraków był oceniany; opinia Prezesa Agencji nr 213/2018 była negatywna. Obecnie oceniany projekt programu tylko częściowo uwzględnia uwagi Prezesa Agencji.

Główne argumenty decyzji:

- *Nieprawidłowo wybrana interwencja;*
- *W PPZ zostały nieprawidłowo sformułowane cele główne i szczegółowe;*
- *Projekt zawiera zdawkowy opis etapów i podejmowanych działań;*
- *Wnioskodawca nie określił norm dla pomiarów FeNO;*
- *Nie dołączono wzorów pre- i post – testów;*
- *Liczba prawidłowo sformułowanych mierników w zakresie monitorowania i ewaluacji nie pozwala na kompleksową ocenę efektywności programu;*
- *Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących prowadzenia badań przesiewowych w kierunku wykrywania schorzeń układu oddechowego;*
- *Nie przedstawiono szczegółowych oszacowań kosztów dla poszczególnych interwencji w ramach pogłębionej diagnostyki;*
- *Nie są jasne wyliczenia dotyczące kosztu jednostkowego, który został oszacowany na kwotę 288 zł;*
- *Nie odniesiono się do źródeł finansowania;*
- *Nie wskazano jednoznacznie na konieczność przeprowadzenia konkursu ofert;*
- *Istnieje rozbieżność co do okresu realizacji PPZ.*

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.431.80.2024 „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania astmy i zmian zapalnych w układzie oddechowym u dzieci w środowisku zanieczyszczenia powietrza w kontekście przebytej pandemii COVID-19” realizowany przez: Miasto Kraków, Warszawa, grudzień 2024 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy z zakresu profilaktyki astmy u dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny” z grudnia 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 202/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
budesonidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego, tj. wirusowe zapalenie krtani u dzieci
do 18 roku życia

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną budesonidum we wskazaniu pozarejestacyjnym: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Budezonid jest syntetycznym kortykosteroidem przeznaczonym do podawania miejscowo w leczeniu wziewnym, który charakteryzuje się silnym działaniem przeciwzapalnym. W praktyce klinicznej jest stosowany od wielu lat w wirusowym zapaleniu krtani u dzieci, a jego obserwowana skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa pozwalały na wydawanie pozytywnych opinii Rady w przedmiocie refundacji (m.in. pozytywna opinia Rady Przejrzystości nr 49/2019 z dnia 18 lutego 2019 r. oraz nr 9/2022 z dnia 17 stycznia 2022 r.).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, mającego na celu aktualizację stanu wiedzy na temat wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu, odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (45 RCT) Arebesola 2023, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania kortykosteroidów (również z wyszczególnieniem budezonidu) u dzieci <18 r.ż. ze stwierdzonym wirusowym podgłośniowym zapaleniem krtani (przy czym w ramach metaanalizy uwzględniono także publikacje uwzględniające dzieci z wirusowym zapaleniem krtani). W przypadku zastosowania u dzieci z krupem wirusowym budezonidu wykazano, że lek ten może prowadzić do obniżenia wartości „the croup score”. Analiza autorów publikacji wykazała także, że zastosowanie budezonidu może mieć pozytywny wpływ na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia potrzeby ponownych wizyt u lekarza bądź przyjęcia do szpitala, obniżając je o 58%— RR=0,42 [95%CI: (0,19; 0,90)]. Leczenie budezonidem może także doprowadzić do istotnego statystycznie obniżenia średniej liczby dni spędzonych w szpitalu – MD= -15,29 [95%CI: (-26,89; -3,69)].

Ponadto odnaleziono wytyczne: FNG WG 2024, NCPHMC 2023, CHQ 2023, IAP 2022. W wytycznych podkreśla się, że budezonid w jednorazowej dawce wynoszącej 2 mg może być podawany u dzieci, u których występuje krup wirusowy. Budezonid jest postrzegany także jako efektywna, choć droższa, alternatywa dla standardowo stosowanego deksametazonu.

Odnalezione dowody wspierają dotychczasową praktykę kliniczną oraz linię uchwałodawczą Rady Przejrzystości. W związku z powyższym, Rada podtrzymuje pozytywną opinię w zakresie refundacji stosowania budezonidu w populacji pediatrycznej we wskazaniu pozarejestacyjnym: wirusowe zapalenie krtani.

Jednocześnie Rada zauważa, że w ChPL części dostępnych produktów leczniczych zawierających budezonid, jako wskazanie do stosowania obejmujące dzieci do 18 r.ż. jest wyszczególniony: „zespół krupu – ostre zapalenie krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii” (dot.: Pulmicort, Benodil, Nebulin, Budixon NEB, BDS N) albo: „pseudokrup czyli ostre zapalenie krtani” (Nebud).

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.422.1.57.2024 (aneks do opracowania nr BP.4221.7.2022) „Budesonidum we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia”, data ukończenia: 28.11.2024 r.