



BP.401.4.2024.LAn

**Protokół nr 8/2024
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 19 lutego 2024 roku**

Adam Maciejczyk otworzył posiedzenie o godzinie 10:02.

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

1. Damian Czyżewski
2. Małgorzata Dziedziak
3. Anna Gręziak
4. Tomasz Hryniewiecki
5. Marcin Lipowski
6. Adam Maciejczyk
7. Jakub Pawlikowski
8. Rafał Suwiński
9. Janusz Szynkler

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowej treści programu lekowego B.55: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie wprowadzenia kompleksowych zmian w dotychczasowej treści programu lekowego B.32: „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lunsumio (mosunetuzumabum) w ramach programu lekowego: B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Nubeqa (darolutamidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.
7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją substancji czynnych onasemnogen abeparwówek, nusinersen oraz rysdyplam we wskazaniach pozarejestacyjnych opisanych w projekcie programu lekowego B.102.FM. Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1).
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród uczniów uczęszczających do szkół podstawowych w Gminie Miejskiej Świdwin na lata 2024-2026”.
9. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Rafał Suwiński wskazał na powiązania z podmiotami odpowiedzialnymi dwóch technologii lekowych omawianych na posiedzeniu, jednak Rada jednogłośnie uznała (8 głosów „za”; Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu), że nie są to powiązania wykluczające z głosowania nad uchwałami Rady. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował najważniejsze informacje z raportu dot. zmian w dotychczasowej treści programu lekowego B.55 (WZJG).

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu. Przedstawiciel przedstawił także swoje stanowisko w zakresie pkt. 3. przyjętego porządku obrad.

Projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Hryniewiecki, po czy głos zabrał Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji streścił raport w sprawie zmian w dotychczasowej treści programu lekowego B.32 (choroba Leśniowskiego – Crohna).

Projekt opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której głos zabrali: Janusz Szyndler, Adam Maciejczyk i Jakub Pawlikowski.

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

Ad 4. Analityk Agencji omówił najważniejsze kwestie dot. leku Lunsumio (mosunetuzumabum) w leczeniu chorych na chłoniaki B-komórkowe.

Rada wysłuchała stanowisk eksperta z dziedziny medycyny oraz przedstawiciela pacjentów, dopuszczonych do wzięcia udziału w posiedzeniu.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Damian Czyżewski, a w dyskusji Rady udział wzięli: Adam Maciejczyk, Damian Czyżewski, Rafał Suwiński, Janusz Szyndler, Małgorzata Dziedzic, Anna Gręziak i Jakub Pawlikowski.

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

Ad 5. Analityk Agencji podsumował dane z raportu w sprawie leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego dot. raka gruczołu krokowego.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu. Gość przedstawił także swoje stanowisko w zakresie leku Nubeqa (pkt. 6. przyjętego porządku obrad).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Rafał Suwiński.

Głos w dyskusji Rady zabrali: Rafał Suwiński, Anna Gręziak i Adam Maciejczyk.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za” (9 osób obecnych; w głosowaniu nie wzięł udziału Rafał Suwiński) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował kluczowe informacje o leku Nubeqa (darolutamidum) w ramach programu lekowego dot. raka gruczołu krokowego.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta z dziedziny medycyny, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Rafał Suwiński.

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

Ad 7. Analitik Agencji przedstawił dane z raportu dot. objęcia refundacją substancji czynnych onasemnogen abeparwówek, nusinersen oraz rysdyplam we wskazaniach pozarejestacyjnych opisanych w projekcie programu lekowego B.102.FM. (SMA).

Rada wysłuchała stanowisk eksperta z dziedziny medycyny oraz przedstawiciela pacjentów, dopuszczonych do wzięcia udziału w posiedzeniu.

Głos zabrał Janusz Szyndler, Rafał Suwiński i Jakub Pawlikowski, a projekt opinii Rady przedstawiła Małgorzata Dziedziak.

W dalszej dyskusji Rady uczestniczyli: Marcin Lipowski, Małgorzata Dziedziak, Anna Gręziak, Janusz Szyndler, Adam Maciejczyk,

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

Ad 8. Analitik Agencji omówił program polityki zdrowotnej gm. Świdwin z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości, a projekt opinii Rady przedstawił Marcin Lipowski.

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

Ad 9. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:07.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 20/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku
w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany
dotychczasowej treści programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów
z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie kompleksowej zmiany dotychczasowej treści programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Uzasadnienie

Zaproponowano następujące zmiany w zapisach programu lekowego B.55:

- 1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym nasileniem choroby (PUCAI $\geq 35 < 64$) oraz złagodzenie wymaganej punktacji Mayo dla pacjentów dorosłych (włączenie pacjentów z Mayo równe 6).*
- 2. Uogólnienie zapisu dotyczącego braku istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii.*
- 3. Zmiana brzmienia zapisów dotyczących sposobu finansowania ewentualnego wcześniejszego leczenia.*
- 4. Dodanie do kryteriów kwalifikacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na kortykosteroidy/przeciwwskazania.*
- 5. Objęcie refundacją upadacytynibu w ramach programu lekowego B.55.*
- 6. Brak możliwości ponownej kwalifikacji do terapii daną substancją czynną w przypadku nieskutecznego leczenia.*
- 7. Dodanie do kryteriów kwalifikacji wymogu określenia adekwatnej wydolności narządowej na podstawie badań laboratoryjnych i opinii lekarza.*
- 8. Możliwość wydłużenia terapii indukcyjnej tofacytynibem w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.*

9. Uogólnienie zapisu dotyczącego braku chorób lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do terapii – do decyzji lekarza.
10. Zmiana zapisów dotyczących zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych – do decyzji lekarza zgodnie z ChPL.
11. Dodanie do powodów zakończenia leczenia pogorszenia jakości życia pacjenta.
12. Dodanie do powodów zakończenia leczenia braku współpracy lub nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta lub jego opiekuna.
13. Zmiana dotycząca badań przy kwalifikacji ograniczająca wymóg wykonania EKG tylko do pacjentów dorosłych.
14. Dodanie wymogu wykonania lipidogramu i badania stężenia trójglicerydów przy kwalifikacji do leczenia filgotynibem.
15. Dodanie do badań przy kwalifikacji wymogu określenia początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży.
16. Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego wedolizumabem.
17. Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego ustekinumabem.

Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym nasileniem choroby (PUCAI $\geq 35 < 64$) jest zgodne z wytycznymi ECCO ESPGHAN 2018. Wytyczne zarówno w przypadku umiarkowanego (PUCAI 50-60), jak i ciężkiego (PUCAI 65-85) nasilenia choroby zalecają u pacjentów pediatrycznych rozważenie infliksimabu. Jeżeli pomimo odpowiedniego leczenia tiopuryną choroba nadal ma charakter przewlekłe aktywny lub zaostrza się. Dodanie do kryteriów kwalifikacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na kortykosteroidy/przeciwwskazania jest zgodne z wytycznymi ECCO 2022 i ECCO ESPGHAN 2018. Wytyczne ECCO 2022 rekomendują stosowanie infliksymabu, adalimumabu, wedolizumabu, upadacytynibu oraz tofacytynibu u pacjentów z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie wykazano skuteczności leczenia lub są przeciwwskazane kortykosteroidy i.v. Wytyczne ECCO 2020 i ESPGHAN 2018 dotyczące populacji pediatrycznej rekomendują infliksymab jako leczenie drugiego rzutu u dzieci nieleczonych wcześniej anty-TNF po nieskutecznym

leczeniu dożylnymi kortykosteroidami. Polskie wytyczne PTG-E 2023 także rekomendują stosowanie wedolizumabu, ustekinumabu, ozanimodu, upadacytynibu oraz filgotynibu w leczeniu pacjentów z WZJG w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na kortykosteroidy lub przeciwwskazania do ich stosowania. Objęcie refundacją upadacytynibu u pacjentów dorosłych z umiarkowanym i ciężkim WZJG jest zgodne z polskimi wytycznymi PTG-E 2023, wytyczne ECCO 2022 nie uwzględniają upadacytynibu (powstały przed jego rejestracją w tym wskazaniu).

Zaproponowane zmiany w większości są zgodne z zapisami wytycznych (do części zmian nie odnaleziono odniesienia w treści wytycznych). Według ekspertów oceniających wprowadzenie nowej treści programu lekowego B.55 jest ona uzasadniona klinicznie, a zmiany są pozytywne, bardzo ważne dla polskich pacjentów, umożliwiające personalizację leczenia, poprawę jakości życia, a także obniżenie kosztów rent i zwolnień lekarskich.

Zmianami mającymi wpływ na koszty programu lekowego B.55, ponoszone przez płatnika publicznego na refundację leków są: liberalizacja kryteriów włączenia do programu, zmiana zapisów dotyczących sposobu finansowania wcześniejszego leczenia oraz ewentualne włączenie do programu lekowego upadacytynibu. Szacowany łączny wzrost populacji leczonej w ramach tego programu wyniesie od 238 do 530 pacjentów. Według ekspertów liczba leczonych, jak i koszty leczenia w ramach programu nieco wzrosną, jednak bliski koniec ochrony patentowej najdroższych obecnie substancji (ustekinumab, wedolizumab), spowoduje zmniejszenie kosztów leczenia.

Główne argumenty decyzji

- zaproponowane zmiany w większości są zgodne z zapisami wytycznych,
- według wszystkich ekspertów zmiany są uzasadnione klinicznie, umożliwiają personalizację leczenia i poprawę jakości życia,
- niewielkie konsekwencje finansowe.

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.422.0.2.2024 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian dotychczasowej treści programu lekowego B.55 »Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)«”; data ukończenia: 15 lutego 2024 r.

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości



Opinia Rady Przejrzystości
nr 21/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku
w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany
dotychczasowej treści programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów
z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie kompleksowej zmiany dotychczasowej treści programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”

Uzasadnienie

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle występują naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczną niepełnosprawność oraz konieczność operacji z powodu powikłań (nawroty po operacji sięgają do 70%).

Zaproponowane zmiany w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna” obejmują:

1. *Objęcie leczeniem szerszej populacji z chorobą Leśniowskiego – Crohna:*
 - 1.1 *włączenie populacji z umiarkowaną postacią ChL-C (zarówno dorosłych jak i dzieci od 6 lat), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa (iTNF), lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,*
 - 1.2 *włączenie pacjentów z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołodobytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne oraz po niepowodzeniu anty-TNF alfa - niezależnie od nasilenia,*
 - 1.3 *włączenie pacjentów po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChL-C, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia (≥ 2 punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego*

z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem.

- 2. Umożliwienie leczenia ustekinumabem w 1. linii leczenia.*
- 3. Umożliwienie kontynuacji terapii rozpoczętej w ramach innych źródeł finansowania.*
- 4. Zastąpienie zapisów o przeciwwskazaniach stosownymi zapisami w kryteriach kwalifikacji odnoszącymi się do ChPL.*
- 5. Odwołania do aktualnych ChPL.*
- 6. Wydłużenie okresu interwału badań monitorujących w przypadku preparatów podskórnych podawanych w domu.*
- 7. Liczne zmiany i uzupełnienia porządkujące.*
- 8. Uproszczenie i standaryzację budowy programu lekowego.*

Dowody naukowe

W znacznej większości przedstawione zmiany były zgodne z zapisami w ChPL odpowiednich produktów leczniczych oraz wytycznymi klinicznymi tj. polskimi PTG 2021, europejskimi ECCO 2020 oraz ECCO ESOPHAGN 2021 i amerykańskimi AGA 2021, bądź były to zmiany redakcyjne mające na celu uporządkowanie, uproszczenie i standaryzację budowy programu lekowego. Zmiana, która nie była zgodna z ChPL dla INF dotyczyła rozszerzenia stosowania w populacji pediatrycznej o postać umiarkowaną ChL-C (w populacji pediatrycznej ten lek jest wskazany do stosowania w ciężkiej postaci choroby). Natomiast wytyczne ECCO ESOPHAGN 2021 wskazują na zasadność stosowania iTNF u pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną postacią ChL-C, powołując się na wyniki badań.

Przeanalizowano również objęcie dodatkowo refundacją upadacytynibu w analogicznych wskazaniach jak wedolizumab i ustekinumab tj. po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia anty TNF-alfa. Lek Rinvoq, zawierający substancję czynną upadacytynib, był przedmiotem oceny Agencji (OT.432.1.36.2023), w węższym wskazaniu, tj. leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna u pacjentów dorosłych z ciężką postacią ChL-C. Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 124/2023) oraz rekomendacja Prezesa Agencji (nr 125/2023) były negatywne ww. wskazaniu, głównie ze względu na brak efektywności kosztowej (w uwagach Rada wskazała, że zasadnym jest rozważenie refundacji leku po pogłębieniu RSS co najmniej do uzyskania efektywności kosztowej w stosunku do komparatorów lub obniżeniu ceny leku). Zgodnie z aktualnymi danymi z NFZ średni koszt 1 mg upadacytynibu refundowanego w ramach PL B.33, B.35, B.36 oraz B.124 jest zgodny z ceną efektywną leku według pisma władz NFZ. Dodać należy, że upadacytynib został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w 2023 r.

W opinii ekspertów (konsultant krajowy i konsultant wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii) zarówno zaproponowane zmiany zapisów programu lekowego B.32 jak i włączenie do programu upadacytynibu są uzasadnione. Ich zdaniem zmiany dadzą lekarzom możliwość personalizacji leczenia i poprawę jakości życia chorych.

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w przypadku wprowadzenia zmian w programie lekowym B.32 (dodatkowo zwiększony w przypadku refundacji upadacytynibu). Wśród głównych ograniczeń analizy należy jednak wskazać: niepewność związaną z liczebnością populacji oraz brak uwzględnienia korzystnego wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

Główne argumenty decyzji

- 1. Zmiany są zgodne z opinią ekspertów, w zdecydowanej większości opierają się na wytycznych klinicznych i ChPL, a związane z tym koszty ekonomiczne są uzasadnione zwiększonym dostępem do leczenia oraz możliwością jego indywidualizacji.*
- 2. Rada zwraca uwagę na konieczność obniżenia ceny upadacytynibu zgodnie z opinią Rady nr 124/2023 oraz rekomendacją Prezesa nr 125/2023.*

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.422.0.1.2024 „Wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.32 »Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)«”; data ukończenia: 15 lutego 2024 r.

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 13/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku
w sprawie oceny leku Lunsumio (mosunetuzumabum) w ramach
programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-
komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Lunsumio (mosunetuzumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1, fiol. 30 ml, kod GTIN: 07613326061087,*
- *Lunsumio (mosunetuzumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. 1 ml, kod GTIN: 07613326061001,*

w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B - komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Lunsumio podlegał wcześniejszej ocenie Agencji. W 2023 r. technologia medyczna została umieszczona na liście 33 technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu – leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Finalnie, technologia nie znalazła się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

W opracowaniu zbiorczym dotyczącym podsumowania wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności wskazano, iż „wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością – poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania”.

Dowody naukowe

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa MOS wykorzystał badanie jednoramienne GO29781 oraz abstrakt konferencyjny McGough, w którym przedstawiono wyniki porównania MOS (mosunetuzumab) vs RWD (dane rzeczywistej praktyki) w monoterapii z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Oceniane punkty końcowe stanowiły ORR (ogólna odpowiedź na leczenie), CR (całkowita odp. na leczenie), PFS (przeżycie wolne od progresji choroby) OS (przeżycie całkowite) oraz TTNT (czas do następnej linii leczenia). W porównaniu MOS vs RWD (rzeczywista praktyka kliniczna) stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie całkowitej odpowiedzi na korzyść mosunetuzumabu (OR: 3,18; 95% CI: 1,41 do 7,17 oraz w punkcie końcowym dotyczącym OS (HR: 0,43; 95%CI: 0,19 do 0,94). Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) w żadnej z grup.

Główne ograniczenie analizy stanowił fakt, iż porównanie opiera się na danych obserwacyjnych, retrospektywnych, pochodzących z rejestru w ramach których gromadzone są rzeczywiste dane kliniczne pacjentów ze Stanów Zjednoczonych.

Odnaleziono cztery rekomendacje - jedną pozytywną i trzy rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na, iż zgodnie z niemieckim prawodawstwem dodatkową korzyść medyczną ze stosowania leków sierocych uważa się za udowodnioną poprzez fakt ich zatwierdzenia. Z tego względu ocena mosunetuzumabu dotyczyła wyłącznie informacji odnoszących się liczebności populacji docelowej oraz kosztów terapii. Podsumowano, że istnieje przypuszczenie dotyczące niewymiernych dodatkowych korzyści, ponieważ dane naukowe pochodzące z badania klinicznego GO29781 nie pozwalają na ich ilościowe określenie. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak bezpośredniego porównania z placebo lub innymi opcjami terapeutycznymi, wątpliwości co do przedłożonego porównania pośredniego (ze skojarzeniami rytuksymab + lenalidomid oraz rytuksymab + bendamustyna), które zostało uznane za mało wiarygodne, a także brak nieefektywności kosztowej, w związku z czym a przedstawione analizy ekonomiczne są wysoce niepewne.

Według opinii ekspertów:

1. wskazuje się na potrzebę zintensyfikowania wdrażania innowacyjnych terapii, zwracając jednak uwagę, na relatywnie nową charakterystykę możliwych powikłań leczenia, w szczególności objawy cytokinowe i niekiedy neurotoksyczność. Wymagają one czujności i kompetencji w przeciwdziałaniu ze strony personelu ośrodków realizujących program (podobnie do terapii CAR-T).
2. Drugi ekspert wskazuje, na w/w wskazaniu dostęp do mosunetuzumabu, ale także terapii CART w ośrodkach certyfikowanych. Mosunetuzumab może

być stosowany w każdym ośrodku hematologicznym z dostępnością do badań histopatologicznych, która jest kluczowa.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem MOS wystąpiły u (92,2%) pacjentów. Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia dotyczyły 70% pacjentów, z kolei zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem MOS występowały u 51,5% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 46,7% pacjentów, z czego związek SAEs z leczeniem MOS stwierdzono u 33,3% pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły u 4,4% pacjentów, z czego u 2,2% pacjentów uznano je jako związane z leczeniem MOS. Zgon w wyniku AEs (zdarzenia niepożądane) odnotowano u 2,2% pacjentów, z czego żaden nie został powiązany z zastosowanym leczeniem MOS.

Pomimo, iż podkreślono, że dowody z badania klinicznego GO29781 wskazują, że mosunetuzumab skutecznie zahamowuje szybkie pogarszanie się stanu pacjentów (poprzez osiągnięcie wysokiego odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie oraz wydłużenie czasu do progresji choroby), to w ocenie ekspertów metodologia próby uniemożliwia przeprowadzenie bezpośredniego porównania z placebo lub innymi opcjami terapeutycznymi. Wnioskodawca przedłożył wyniki porównania pośredniego (ze skojarzeniami rytuksymab + lenalidomid oraz rytuksymab + bendamustyna), jednak zostały one uznane za mało wiarygodne.

Problem ekonomiczny

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe wiązałaby się ze znacznym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

- *Niska jakość badań klinicznych.*
- *Wysoko niepewne przedstawione analizy ekonomiczne.*
- *Niesatysfakcjonujące korzyści zdrowotne w stosunku do kosztów leczenia.*

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. 2555 z poz. 826), 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.423.1.47.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lunsumio (mosunetuzumab) w ramach programu

lekowego B.12.FM. »Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)«”; data ukończenia: 7.02.2024 r.

1. Opinia przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 14/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku
w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:
C61)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), tabl. powł., 40 mg, 112 szt., GTIN: 05909991415242 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i zaleca jego pogłębienie do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla wszystkich komparatorów.

Uwagi do projektu programu lekowego Rada zawarła w odpowiedzi na pytania MZ do treści przedłożonych programów lekowych. Zdaniem Rady, uwzględniając te uwagi, zasadne jest przeprowadzenie pogłębionej analizy ekonomicznej uwzględniającej proponowane przez niektórych ekspertów usunięcie zapisu dot. wymogu (dla enzalutamidu) udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu w populacji high volume oraz ujednolicenie zapisów dotyczących kryteriów włączenia do programu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xtandi (enzalutamid), tabl. powł., 40 mg, 112 szt., GTIN: 05909991415242; w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Dodatkowo w piśmie z dnia 08.12.2023 r., PLR2.4504.731.2023.MK Minister Zdrowia wystosował prośbę o wydanie stanowiska oraz odpowiedź na wystosowane pytania do treści przedłożonych programów lekowych.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:

- leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów;
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn;
- leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby.

W proponowanym programie lekowym produkt Xtandi ma być finansowany:

- a) u chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (definiowanym jako występowanie ≥ 1 przerzutu do kości, jeśli jest ich ≥ 4 to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i miednicy) w badaniu scyntygraficznym, przy nieobecności przerzutów w narządach mięszkowych (dopuszczalne są przerzuty w węzłach chłonnych). Brak jest wymogu przeciwwskazań do zastosowania docetakselu;
- b) u chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu i udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania octanu abirateronu;

W rekomendacji nr 46/2022 z dnia 23 maja 2022 roku Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61) na zaproponowanych warunkach.

W stanowisku nr 48/2022 z dnia 23 maja 2022 Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid). Jednocześnie, Rada stała na stanowisku, iż lek Xtandi (enzalutamid) winien być włączony do wspólnego programu lekowego z abirateronem obejmującego pacjentów z rakiem hormonowrażliwym oraz pacjentów z rakiem opornym na kastrację.

Dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł dwa badania pierwotne dla enzalutamidu

- ARCHES - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III (5 publikacji - Armstrong 2022, Azad 2021, Iguchi 2021, Stenzl 2020, Armstrong 2019);

- ENZAMET - badanie RCT, otwarte, fazy III (3 publikacje - Sweeney 2023, Davis 2019, Stockler 2022);

oraz trzy badania pierwotne dla komparatorów (abirateron +ADT, apalutamid +ADT, radioterapia +ADT). Odnaleziono także szereg opracowań wtórnych dla enzalutamidu.

W badaniu ARCHES obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg BICR w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej oraz w subpopulacjach LVD (low volume disease) i HVD (high volume disease). Obserwowano też redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 75% (HR=0,25) w subpopulacji LVD oraz o 57% (HR=0,43) w subpopulacji HVD. U chorych włączonych do badania (docetaksel) stosowano u 18% chorych: korzyść w zakresie przeżyć całkowitych była większa u chorych, u których nie stosowano chemioterapii (HR 0.64; 95% CI 0.51 - 0.81) w porównaniu do chorych, u których stosowano chemioterapię (HR 0.74, 95% CI 0.46 to 1.20 –w podgrupie tej nie odnotowano znamienności statystycznej – Armstrong 2022).

W badaniu ENZAMET odnotowano znamienne korzyść w grupie ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT w populacji całkowitej w zakresie PFS (HR=0.45) i OS (HR=0.70). Korzyść ta była większa w podgrupie chorych LVD (HR=0.54) w porównaniu z podgrupą HVD (HR=0.79).W populacji docelowej zgodnej z zapisami programu przedstawiono wyniki skorygowane OS całkowita populacja: 0,60 (0,47; 0,78), OS LVD: 0,51 (0,35; 0,75), OS HVD 0,69 (0,49; 0,97). Korzyść w zakresie OS wśród ogółu chorych była też większa w podgrupie chorych, u których nie stosowano chemioterapii (HR=0.60, 95% CI 0.47–0.78) w porównaniu z podgrupą u której był stosowany docetaksel (HR=0.82, CI 0.63–1.06, brak znamienności statystycznej, Sweeney 2023). Rada zwraca uwagę na to, że chemioterapia docetakselem nie jest, generalnie, zalecana w grupie „low volume” stąd wymóg dla stosowania docetakselu w tej grupie nie byłby uzasadniony.

Tolerancja leczenia enzalutamidem jest zadowalająca: zgodnie z informacją podaną przez autorów badania ARCHES średni wynik jakości życia wg kwestionariusza FACT-P na początku badania był wysoki zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej oraz utrzymywał się na wysokim poziomie w czasie trwania badania.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi ENZ+ADT jest zalecany u pacjentów, którzy nie są chemo - fit oraz u pacjentów z mHSPC LVD. W wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie są chemo - fit zalecany jest także abirateron + ADT i apalutamid + ADT. W rekomendacjach podkreślono, że ADT w monoterapii nie jest zalecane w przypadku przerzutowej choroby wrażliwej na kastrację chyba, że istnieją wyraźne przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami CUA Wnioskodawcy wprowadzenie do refundacji schematu ENZ+ADT jest droższe i bardziej skuteczne w porównaniu do ADT z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość ICUR, po uwzględnieniu RSS, znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowane wartości ICUR dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT i RT+ADT znajdują się, zarazem, powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji co oznacza, że zastosowanie ENZ+ADT zamiast ABI+ADT i RT+ADT nie jest efektywne kosztowo, pomimo uwzględnienia proponowanego RSS. Objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi w populacji wnioskowanej będzie związane ze znaczącym wzrostem nakładów dla płatnika publicznego ([redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku) przy uwzględnieniu RSS.

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje francuskiej agencji HTA (HAS 2021 i HAS 2023), w których wskazano, iż enzalutamid w połączeniu z ADT zapewnia poprawę terapeutyczną w porównaniu z samym ADT w leczeniu mHSPC; oraz 4 rekomendacje pozytywne warunkowo (PBAC 2023, SMC 2022, NICE 2021 i CADTH 2020). Produkt leczniczy Xtandi (enzalutamid) jest refundowany w 27 krajach UE i EFTA w tym w 6 krajach o zbliżonym PKB do Polski.

Główne argumenty decyzji

- Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie ENZ+ADT u pacjentów z mHSPC HVD, którzy nie są chemo - fit oraz u pacjentów z mHSPC LVD.
- Zastosowanie ENZ+ADT zamiast ABI+ADT i RT+ADT nie jest efektywne kosztowo, pomimo uwzględnienia proponowanego RSS, co uzasadnia jego pogłębienie.
- Zapisy programu wymagają ujednolicenia (w tym np. usunięcia zapisów dotyczących udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania

docetakselu w populacji low volume). Proponowana przez niektórych ekspertów zmiana zapisu dot. przeciwwskazań do DOC i ABI w populacji high volume wymaga dokonania pogłębionej analizy ekonomicznej. Rada zwraca uwagę na to, że korzyść kliniczna ze stosowania ENZ+ADT w porównaniu z grupą ADT, jest mniejsza u chorych, u których stosowano chemioterapię.

Odpowiedź na wystosowane pytania do treści przedłożonych programów lekowych

Pyt 1. Czy powinno się dopuścić zastosowanie docetakselu w populacji low volume dla enzalutamidu zgodnie z przedłożoną propozycją zapisu (pkt 1.2.1 ppkt 2.) i w tej sytuacji rozszerzyć populację również dla apalutamidu poprzez usunięcie zapisu o „udokumentowanych przeciwwskazaniach do docetakselu”? Czy dla obu substancji (apalutamid, enzalutamid) pozostawić zapis „udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu”?

Ad 1. Zdaniem Rady, zgodnie z opinią Eksperta, w przypadku pacjentów „low-volume” należy usunąć zapis „udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu” gdyż z założenia nie jest to terapia zalecana u chorych „low-volume”.

Pyt 2. Czy przedłożone zapisy dla enzalutamidu o „udokumentowanych przeciwwskazaniach do zastosowania docetakselu i octan abirateronu” w populacji high – volume (pkt 1.2.2 ppkt 2 i 3) rzeczywiście zawężają populację pacjentów? czy jest to sztuczny twór, który ma sprawiać wrażenie, że jest ona zawężona? Jakie to miałyby być przeciwwskazania kliniczne? Eksperti wskazali, że medycznie nie ma to uzasadnienia.

Ad 2. Eksperti wymienieni w piśmie PLR2.4504.731.2023.MK (zawierającym prośbę o wydanie stanowiska w związku ze wskazanymi w piśmie obszarami niepewności oraz o próbę odpowiedzi na dodatkowe pytania) negatywnie ocenili zaproponowane zapisy programu lekowego, w szczególności podział populacji pacjentów na populację low - volume, jak i high -volume. Eksperti uznali też za nieuzasadnione klinicznie zaproponowane zawężenie populacji pacjentów dla enzalutamidu w populacji high – volume poprzez wprowadzenie wymogu udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu. Analitycy AOTMiT nie odnaleźli jednolitej definicji pacjenta Chemo-FIT, kwalifikującego się do chemioterapii.

Zdaniem Rady zapisy o „udokumentowanych przeciwwskazaniach do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu” budzą kontrowersje. Rada uważa, że precyzyjne zdefiniowanie przeciwwskazań do zastosowania docetakselu i octanu abirateronu jest trudne, zwłaszcza, że jednym z takich przeciwwskazań

może być np. brak zgody chorego na zastosowanie docetakselu. Rada zwraca uwagę na to, że w przypadku usunięcia zapisu dot. przeciwwskazań do DOC i ABI w populacji HVD, ADT z abirateronem/prednizonem stanowiłby komparator dla ENZ+ADT. Oceniany wniosek refundacyjny nie podejmuje tej kwestii co wymagałoby uzupełnień. Zmiana ta także prowadziłaby do rozszerzenia liczebności populacji docelowej. Ponadto, zdaniem Rady, sformułowanie „przeciwwskazania do stosowania docetakselu” powinno być usunięte lub zastąpione zapisem „decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania docetakselu”.

Pyt 3. Jeżeli nieuzasadniony jest podział na populację low - volume oraz high volume a aktualnie dla refundowanego apalutamidu wniosek dotyczył populacji low-volume i w takiej populacji został objęty refundacją, to czy zasadne byłoby rozszerzenie populacji pacjentów dla apalutamidu? w wyniku powyższego 3 substancję czynne, tj. apalutamid (refundowany), enzalutamid oraz darolutamid (procedowane) byłyby refundowane w PL. B.56 w mHSPC (bez podziału na low-volume i high volume)?

Ad 3. Zgodnie z zapisami ChPL Erleada, apalutamid jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej u dorosłych mężczyzn w leczeniu mHSPC. W ChPL Erleada nie odniesiono się do podziału populacji z mHSPC ze względu na postać HVD i LVD choroby. W odnalezionych wytycznych ścieżki terapeutyczne odnoszą się do postaci choroby LVD i HVD pacjentów mHSPC. Apalutamid jest rekomendowany w populacji HVD u pacjentów z mHSPC, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii. Są to, w znacznym odsetku, chorzy „low volume” (patrz Ad 1). Biorąc pod uwagę zapisy odnalezionych wytycznych klinicznych, uwzględnienie wśród pacjentów mHSPC podziału na populację LVD i HVD, jest jednym z czynników, które należy wziąć pod uwagę wybierając rodzaj terapii dla pacjenta. Nie ma przeciwwskazań, biorąc pod uwagę ChPL Erleada oraz wytyczne kliniczne, aby stosować apalutamid u pacjentów z HVD mHSPC. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż nie zbadano formalnie efektywności klinicznej, efektywności kosztowej i wpływu na budżet płatnika rozszerzenia zakresu wskazań rejestracyjnych dla apalutamidu. Ponadto, należy wziąć pod uwagę to, że zdefiniowanie przeciwwskazań do chemioterapii jest trudne (patrz Ad 2), a w grupach chorych „high volume”, u których może być stosowana chemioterapia, terapia trójlekowa (z udziałem chemioterapii) może być bardziej skuteczna niż terapia dwulekowa.

Analicyści Agencji zwracają też uwagę, że w kryteriach wyłączenia z programu, w ramach punktu nr 1 „progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów” błędnie dokonano numeracji

drugiego w kolejności podpunktu – zamiast litery „a)” należało by zastosować literę „b)”.

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. 2555 z poz. 826), 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.423.1.45.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)«”; data ukończenia: 8 lutego 2024 r.

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astellas Pharma 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. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma Sp. z o.o.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 15/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku
w sprawie oceny leku Nubeqa (darolutamid) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10
C61)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid), 112 tabl. powł. à 300 mg, GTIN 05908229303337, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i wnosi o jego pogłębienie do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla wszystkich komparatorów.

Rada uważa, że lek Nubeqa (darolutamid) powinien być włączony do wspólnego programu lekowego z innymi lekami stosowanymi w przerzutowym raku gruczołu krokowego, a zapisy dotyczące wskazań do stosowania poszczególnych leków o tym samym mechanizmie i zbliżonej sile działania ujednoczone. W zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia darolutamidem istnieje niepewność co do możliwości uogólnienia wyników dostępnych badań na populację pacjentów we wnioskowanym programie. Do badania ARASENS włączano pacjentów z ECOG ≤1, natomiast projekt programu dopuszcza pacjentów, których stan sprawności wynosi 0-2 według ECOG.

Odpowiedź na pytania MZ dotyczące treści przedłożonych programów lekowych Rada zawarła w stanowisku dot. enzalutamidu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid), 112 tabl. powł. à 300 mg, GTIN 05908229303337 we wskazaniu: leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).

Kryteria włączenia do programu lekowego obejmują, między innymi, stadium wrażliwości na kastrację i udokumentowaną możliwość rozpoczęcia leczenia docetaksem. Produkt leczniczy Nubeqa był w 2020 roku przedmiotem oceny Agencji w innym zarejestrowanym wskazaniu, tj. w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC). Uzyskał wówczas pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości.

Dowody naukowe

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono jedno badanie RCT ARASENS, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo darolutamidu (DAR) + docetaxel (DOC) + terapia deprywacji androgenów (ADT) z DOC + ADT (+PLC) (Smith 2022, Hussain 2023, Parnis 2022, Fizazi 2022). W zakresie pozostałych komparatorów (ABI + DOC + ADT; ABI/DOC/ENZ + ADT) wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego, tj. metaanalizy sieciowej uwzględniającej 9 kontrolowanych badań klinicznych.

W badaniu ARASENS mediana pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS), w grupie badanej DAR + DOC + ADT nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej PLC (placebo) + DOC + ADT wyniosła 48,9 mies., Uzyskany HR: 0,68 (95% CI: 0,57; 0,80) był istotny statystycznie. Dodatkowa analiza post-hoc wykazała istotny statystycznie HR: 0,69 dla pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami (mHSPC high volume), natomiast w podgrupie mHSPC low-volume wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej. W zakresie czasu do progresji uzyskany HR: 0,36 był istotny statystycznie, zatem dodanie DAR do schematu DOC + ADT związane było z istotnym statystycznie opóźnieniem progresji. Odnotowano istotne statystycznie korzyści dla terapii DAR + DOC + ADT w odniesieniu do większości pozostałych drugorzędowych punktów końcowych, tj. czasu do progresji bólu, przeżycia wolnego od objawowego zdarzenia kostnego, czasu do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego, czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii systemowej. Nie odnotowano istotności statystycznej dla punktu końcowego – czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą. Wyniki w zakresie jakości życia pacjentów w grupie badanej DAR + DOC + ADT i w grupie kontrolnej były porównywalne.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu mHSPC de novo u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii zaleca się stosowanie terapii 3-składnikowej składającej się z DOC + ADT w skojarzeniu z DAR lub ABI (z/bez prednizonu) (PTOK/PTU 2023, ASCO 2023, NCCN 2023, ESMO 2023, EAU/EANM/ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2023). NCCN 2023 dodaje, że schemat DAR + DOC + ADT powinni otrzymywać pacjenci mHSPC high-volume. Wytyczne praktyki klinicznej są zgodne co do zalecania terapii 2-składnikowych, tj. połączenia ADT z ABI lub APA lub ENZ, w przypadku braku możliwości lub braku kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, głównie u pacjentów z mHSPC low-volume. Monoterapia ADT nie jest zalecana.

Problem ekonomiczny

Stosowanie DAR + DOC + ADT w miejsce DOC + ADT, jest droższe i lepsze z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR wskazuje, że dla porównania DAR + DOC + ADT w miejsce DOC + ADT terapia jest efektywna kosztowo, podobnie jak dla porównania DAR + DOC + ADT vs. ENZ + ADT. Z kolei stosowanie DAR + DOC + ADT w miejsce ABI + ADT, lub ABI + DOC + ADT nie jest, zgodnie z oszacowaniami, efektywne kosztowo.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Nubeqa spowoduje wzrost wydatków o ██████████ w wariancie z RSS w I roku i o ██████████ w wariancie z RSS w II roku analizy.

Odnaleziono 7 rekomendacji finansowych, gdzie większość to rekomendacje pozytywne (4 publikacje: PBAC 2023, HAS 2023, NICE 2023, SMC 2023) a pozostałe warunkowo pozytywne (CADTH 2023, ZN 2023, G-BA 2023). Darolutamid jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA.

Główne argumenty decyzji

- Wytyczne kliniczne wskazują, że u pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego kwalifikującym się do chemioterapii zaleca się stosowanie terapii 3-składnikowej, w tym, między innymi, DAR + DOC + ADT.
- Stosowanie DAR + DOC + ADT nie jest, zgodnie z oszacowaniami, efektywne kosztowo wobec niektórych komparatorów co wskazuje na zasadność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.
- Zapisy dotyczące wskazań do stosowania leków o tym samym mechanizmie i zbliżonej sile działania ujętych w programie lekowym w części dotyczącej przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego powinny być, zdaniem Rady, ujednolicone.

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. 2555 z poz. 826), 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.423.1.46.2023 „Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)«”; data ukończenia: 06.02.2024 r.

1. Opinia przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer AG).

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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 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.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG



Opinia Rady Przejrzystości
nr 22/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne
onasemnogen abeparwówek, nusinersen oraz rysdyplam
we wskazaniach opisanych w projekcie programu lekowego
„Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne onasemnogen abeparwówek, nusinersen oraz rysdyplam we wskazaniach opisanych w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”.

Jednocześnie Rada podkreśla, że wnioskowane do oceny wskazania nie wykraczają poza zakres zarejestrowanych wskazań, a przedmiotowa opinia dotyczy zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Proponowane zmiany w ocenianym projekcie programu lekowego zawierają się we wskazaniach zarejestrowanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych leków zawierających ww. substancje czynne, tj.:

- *Zolgensma (ZOL) (onasemnogen abeparwówek) w leczeniu:*
 - *pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub*
 - *pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.*
- *Spinraza (nusinersen) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q.*
- *Evrysdi (rysdyplam) w leczeniu rdzeniowy zanik mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.*

Zmiany w ocenianym projekcie programu lekowego mogą prowadzić do poszerzenia populacji, w której oceniane substancje czynne będą stosowane, w przypadku ZOL dopuszczalne będzie leczenie pacjentów:

- w przypadku wcześniejszego stosowania nusinersenu lub/i rysdyplamu, przy jednoczesnym ustąpieniu przeciwwskazań do terapii za pomocą ZOL, które uniemożliwiły stosowanie ZOL;
- u pacjentów urodzonych przed 1 września 2022 roku.

Populacja może zostać również poszerzona o pacjentów, którzy przerwali leczenie nusinersenem lub rysdyplamem z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia, a następnie okoliczności te ustały (np.: uraz, zabieg operacyjny) – populacja ta może kontynuować leczenie bez konieczności ponownej kwalifikacji. Dodatkowo dla pacjentek leczonych rysdyplamem, przedstawiono zapis umożliwiający kontynuację terapii, po przerwie z powodu ciąży.

Dowody naukowe

Odnaleziono 12 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu Weiss 2021, Erdos 2022, Dabbous 2021 (2022), Dabbous 2023, D’Silva 2022, Flotats-Bastardas 2023, Pane 2023, Nelson 2020, McMillan 2023, Servais 2022a, Servais 2022b, Yang 2021.

Badania skupiały się na opisie skuteczności stosowania ZOL w monoterapii, skojarzeniu oraz po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, dotyczących skuteczności stosowania ZOL po wcześniejszej terapii rysdyplamem. Nie odnaleziono również badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa związanego z przywróceniem pacjenta do terapii nusinersenem lub rysdyplamem.

Liczebność populacji w poszczególnych badaniach była zróżnicowana: od kilku do kilkudziesięciu pacjentów. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji polskiej.

W odnalezionych badaniach nie przeprowadzono oceny porównawczej skuteczności terapii pomiędzy: monoterapią ZOL, nusinersenem, rysdyplamem i terapią sekwencyjną nusinersen -> ZOL.

Weiss 2021

Do badania włączono 76 pacjentów, z których 58 stosowało wcześniej nusinersen. Średni czas leczenia nusinersenem wynosił 12,4 miesiąca (zakres 2-45 miesięcy; IQR 5-17). Okres follow-up wynosił od 23 do 82 tygodni (średnio 38,9 tyg; IQR: 30-43,8).

Wlew ZOL podawano pacjentom w wieku (mediana) 16,8 miesięcy (zakres 0,8-59,0 miesięcy, IQR: 9-23 miesięcy). Średnia masa pacjenta wynosiła 9,1 kg (zakres 4,0-15,0 kg; IQR: 7,4-10,6 kg).

Wyniki w skali CHOP-INTEND były dostępne dla 45 z 58 pacjentów, u których stosowano wcześniej nusinersen. U tych pacjentów, wynik skali poprawił się

o 8,8 punktów po 6 miesiącach od zastosowania ZOL (porównanie z wynikiem skali przed zastosowaniem ZOL, $p=0,0003$). W podgrupie pacjentów, u których wykonano ocenę motoryki w skali CHOP-INTEND również na 6 miesięcy przed podaniem ZOL ($n=21$), wynik wzrósł o 6,8 punktu ($p=0,026$) w okresie: 6 miesięcy przed ZOL-podanie ZOL oraz o 6,6 punktu ($p=0,011$) w okresie: podanie ZOL-6 miesięcy po podaniu ZOL.

Nie stwierdzono żadnych komplikacji związanych z podaniem ZOL. U 56 (74%) ze wszystkich pacjentów stwierdzono zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 8 (11%) pacjentów i najczęściej występującym była podostra hepatopatia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: pyreksja ($n=47$, 62%), wymioty lub utrata apetytu w ciągu pierwszych 7 dni po leczeniu ($n=41$, 54%) oraz trombocytopenia ($n=59$, 78%). Zmęczenie pacjentów, raportowane przez opiekunów wystąpiło u 9 pacjentów (12%). Inne zdarzenia niepożądane obejmowały niewielkie infekcje górnych dróg oddechowych u 6 (8%) pacjentów i wybroczyny u 1 (1%) pacjenta. U dwojga dzieci wystąpiła rumieniowa wysypka na brzuchu i podbródku, 14 i 27 dni po leczeniu, które utrzymywały się przez około 1 tydzień.

Większe stężenie enzymów wątrobowych było zauważalne u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w późniejszym wieku i z większą masą ciała. U 6 pacjentów stwierdzono ostrą niewydolność wątrobową. W związku z podniesieniem stężenia enzymów wątrobowych, podawanie prednizolonu przedłużono o średnio 15,7 tygodni (IQR: 9-19 tygodni).

Nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów stosujących wcześniej nusinersen z podziałem na wiek rozpoczęcia terapii, stwierdzono jednak największy wzrost w skali CHOP-INTEND w populacji pacjentów młodszych niż 8 miesięcy ($n=16$, średnia zmiana o 13,8 punktów [$SD=8,5$], $p<0,0001$) oraz w populacji pacjentów w wieku 8-24 miesięcy ($n=34$, średnia zmiana wyniku o 7,7 [$SD=5,2$], $p<0,0001$).

Dabbous 2021

(Dabbous 2022 - poster)

Zebrano wyniki dla 4 pacjentów, którzy stosowali ZOL w monoterapii oraz 10, którzy stosowali ZOL po wcześniejszym leczeniu nusinersenem. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla populacji po wcześniejszym leczeniu nusinersenem.

SMA typu 1 wystąpiła u 8/10, SMA typu 2 u 1/10 a u 1/10 nie ustalono typu SMA. U 7/10 występowały 2 kopie genu SMN2. 6/10 pacjentów w momencie podania ZOL ważyło powyżej 8,5 kg (dla jednego z pacjentów nie były dostępne dane dotyczące masy), średnia wieku wynosiła $17,6\pm 7,8$ miesiąca.

Stwierdzono poprawę/brak pogorszenia objawów SMA u 6/7 pacjentów (w abstrakcie nie podano informacji o braku danych dla pozostałych 3 pacjentów). Średni czas do istotnej poprawy wynosił $4,9 \pm 2,4$ miesiąca. Dane dotyczące poprawy poruszania się były dostępne dla jednego pacjenta, ten pacjent osiągnął poprawę (HINE-2: ≥ 1 , HFMSE: ≥ 3 , CHOP INTEND: ≥ 4). Czas do odpowiedzi na leczenie wyniósł 1,6 miesiąca.

Stwierdzono: poprawę/utrzymanie umiejętności płaczu u 5/7 pacjentów, poprawę/utrzymanie jakiegokolwiek mowy u 5/6 pacjentów oraz poprawę/utrzymanie jakiegokolwiek umiejętności jedzenia u 5/7 pacjentów.

Dabbous 2023

Zebrano wyniki dla 19 pacjentów stosujących nusinersen w monoterapii, 21 pacjentów stosujących ZOL w monoterapii oraz dla 15 pacjentów, którzy po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu przyjęli ZOL. Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów którzy przyjęli ZOL po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu.

Stwierdzono poprawę/utrzymanie istotnych umiejętności motorycznych u 7/14 pacjentów. Średni czas do poprawy wynosił 4,7 miesiąca (SE=1,0 miesiąca). U 8/14 pacjentów polepszyła się lub utrzymała umiejętność płaczu, 9/11 umiejętność mówienia, oraz u 7/14 umiejętność połykania. Częstość przyjęć na oddział wynosiła: 1,69 na rok na początku oraz 0,74 na rok w okresie follow-up, w przypadku częstości przyjęć w trybie ratunkowym wyniosły one: 1,25 na rok przed podaniem ZOL oraz 0,50 na rok w okresie follow-up.

Flotats-Bastardas 2023

Do badania włączono 19 pacjentów, 15 z nich wcześniej leczonych było za pomocą nusinersenu lub rysdyplamu (9 z SMA typu 1, 3 pacjentów z SMA typu 2 oraz 1 pacjent z SMA typu 3). Nie przedstawiano wyników osobno dla populacji wcześniej stosującej nusinersen lub rysdyplam. Mediana wieku podczas rozpoczęcia leczenia za pomocą ZOL wynosiła 19 miesięcy (zakres 2-46 miesięcy), z medianą masy 9,8 kg (zakres 6-15kg). [w pełnym tekście publikacji przedstawiono informację, że ZOL był stosowany u 8/19 pacjentów w ramach pierwszej linii leczenia]. Przed podaniem ZOL 4 pacjentów (21%) wymagało inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji. 3 pacjentów (16%) było w stanie siedzieć bez pomocy, 3 (16%) było w stanie stać lub chodzić z pomocą, a 1 (2%) chodziło bez pomocy. Podczas obserwacji jeden pacjent zmarł w wieku 5 miesięcy z powodu zachłystowego zapalenia płuc.

Poziomy neurofilamentu lekkiego, w porównaniu do momentu podania ZOL: unormowały się u 2 pacjentów, były lekko podwyższone (26-100 pg/ml) u 8 pacjentów oraz istotnie podwyższone (>100 pg/ml) u kolejnych 8 pacjentów. Nie stwierdzono różnicy w stopniu zwiększenia się stężeń neurofilamentu

lekkiego między grupami pacjentów nieleczonych wcześniej nusinersenem lub rysdyplamem, a populacją pacjentów wcześniej leczonych.

Poprawę umiejętności motorycznych po 6 miesiącach od zastosowania ZOL (PK oceniany u 18 chorych), stwierdzono u 14 pacjentów, pogorszenie stwierdzono u 2, a brak zmian stwierdzono u kolejnych 2 pacjentów. Klinicznie istotną poprawę co najmniej jednej składowej umiejętności motorycznych stwierdzono u 11 pacjentów. U jednego pacjenta stwierdzono poprawę w postaci umiejętności do stania i chodzenia z pomocą, u 5 pacjentów stwierdzono poprawę w postaci możliwości chodzenia bez pomocy. U 7 spośród 15 pacjentów, u których stwierdzono poprawę umiejętności motorycznych, stwierdzono obniżenie stężeń neurofilamentów lekkich. U wszystkich (dwóch) pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie umiejętności motorycznych, stwierdzono również podwyższenie stężeń neurofilamentów lekkich.

Pane 2023

Do analizy włączono 67 pacjentów, dla których były dostępne dane dla okresu follow-up 6 miesięcy. 48 pacjentów było leczonych przed podaniem ZOL (2 rysdyplamem, 46 nusinersenem). Zakres masy pacjentów (66/67) włączanych do analizy wynosił 3,2-13,5 kg, w wieku w zakresie 22 dni - 58 miesięcy. Jeden pacjent miał masę 17kg i rozpoczął leczenie w wieku 72 miesięcy. Dla okresu 12 miesięcy dane były dostępne dla 46 pacjentów i u nich oceniano skuteczność w postaci zmian w skali CHOP-INTEND.

Spośród 46 pacjentów leczonych nusinersenem, u 38 (83%) uzyskano poprawę umiejętności motorycznych w postaci umiejętności siedzenia (średni wiek osiągnięcia umiejętności 27 miesięcy, średni wiek w momencie follow-up: 37 miesięcy), u 14 (37%) uzyskano poprawę w postaci siedzenia bez pomocy (jeszcze przed podaniem ZOL). Pozostałych 24 pacjentów, u których uzyskano poprawę w postaci siedzenia, połowa otrzymywała jedynie dawkę nasycającą nusinersenem tuż po narodzinach. Jeden pacjent po 34 miesiącach uzyskał poprawę w postaci umiejętności stania bez pomocy, 8 pacjentów nie wykazało poprawy po otrzymaniu ZOL. Przedstawiono również porównanie wyników w skali CHOP-INTEND dla populacji, która stosowała nusinersen, następnie otrzymała wlew dożylny ZOL przed ukończeniem 6. miesiąca życia. Dla tych 8 pacjentów dostępne były dane w momencie podania ZOL oraz po 12 miesiącach follow-up. Wyniki w skali CHOP-INTEND w momencie podania ZOL wynosiły mediana 38,5 (IQR=25,8) punktów, średnia 37,9 (SD=18,0) punktów. Po okresie follow-up 12 miesięcy wyniki w skali CHOP-INTEND wyniosły mediana 59,0 (IQR=14,0) punktów, średnia 54,6 (SD=10,6) punktów. Różnica zmian w skali CHOP-INTEND była IS, $p=0,022$, mediana zmiany w czasie wyniosła 19,5 (IQR=11,2) średnia 16,8 (SD=8,94) punktów.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego stosowania ZOL po wcześniejszej terapii nusinersenem odnaleziono 12 badań, z których 10 stanowiło badania rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniach wykazano dodatkową korzyść płynącą ze stosowania ZOL po nusinersenie, w postaci poprawy umiejętności motorycznych u pacjentów.

Problem ekonomiczny

Wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem ocenianych zmian w programie lekowym znacznie wzrosną. W wyliczeniach przyjęto liczebność populacji docelowej dla poszczególnych zmian na podstawie opinii eksperta klinicznego, przedstawionej w raporcie, uwzględniono ceny poszczególnych leków na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych (Obwieszczenie z 11 grudnia 2023 r., obowiązującego na dzień 1 stycznia 2024 r.). Dawkowanie poszczególnych leków zostało ustalone na podstawie właściwych ChPL. W przypadku Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) przedstawiono koszt pojedynczego podania leku. W przypadku Spinraza przedstawiono dwa warianty – z uwzględnieniem dawkowania z pierwszego (6 dawek) i kolejnych lat terapii (3 dawki). W przypadku Evrysdi, w związku z dawkowaniem uzależnionym od masy, wieku oraz rodzaju SMA – w obliczeniach uwzględniono średni koszt na pacjenta z 2 roku BIA AWA Evrysdi

Szacowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego, po uwzględnieniu zmian dla wszystkich wnioskowanych substancji czynnych wyniosą

Główne argumenty decyzji

- Eksperti wskazują na potrzebę wdrożenia w/w modyfikacji w programie, które opierają się na rzeczywistej obserwacji klinicznej i ChPL;
- Korzyść dla populacji nieobjętej możliwością skorzystania z programu, tj. urodzonych przed 1 września 2022 roku;
- Możliwość powrotu do terapii przez pacjentów przerywających leczenie z innych powodów niż nieskuteczność leczenia, bez konieczności kolejnej kwalifikacji do programu.

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. 2555 z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.8.2024 „Opracowanie dotyczące zastosowania onasemnogen abeparwówek, nusinersen oraz rysdyplam we wskazaniach pozarejestacyjnych, opisanych w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”; data ukończenia: 14 lutego 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Roche Polska Sp. z o.o.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o..



Opinia Rady Przejrzystości
nr 23/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku
o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania
nadwagi i otyłości wśród uczniów uczęszczających do szkół
podstawowych w Gminie Miejskiej Świdwin na lata 2024-2026”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród uczniów uczęszczających do szkół podstawowych w Gminie Miejskiej Świdwin na lata 2024-2026”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Oceniany projekt PPZ odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest nadwaga i otyłość u dzieci. Problemy zdrowotne związane z otyłością wśród uczniów to m.in.: otyłość w wieku dorosłym (otyłość w wieku 6 lat zapowiada w około 25% otyłość w wieku dorosłym, otyłość w wieku 12 lat zapowiada aż w 75% otyłość w wieku dojrzałym), nadciśnienie tętnicze, podwyższone ryzyko miażdżycy i chorób serca w młodym wieku, cukrzyca typu 2 oraz wady postawy. Około 23,9% uczniów w wieku szkolnym, zamieszkujących obecnie województwo zachodniopomorskie, zmagają się z nadwagą lub otyłością, wobec czego województwo to jest, w skali kraju, zaliczane do regionów gdzie omawiane problemy zdrowotne występują z wysoką częstością.

Kompleksowa ocena stanu zdrowia dziecka obejmująca m.in. ocenę rozwoju fizycznego, w tym pomiary wysokości i masy ciała z określeniem BMI, znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych POZ i wg rozporządzenia MZ, powinna być prowadzona przez pielęgniarki/higienistki szkolne (testy przesiewowe).

Głównym założeniem projektu PPZ jest obniżenie wartości wskaźnika BMI o co najmniej 3 centyle wśród co najmniej 20% uczestników programu, zmagających się z nadwagą lub otyłością. Populację docelową stanowią będą dzieci uczęszczające do klas III szkół podstawowych miasta Świdwin, a także ich rodzice lub opiekunowie w ramach działań informacyjno-edukacyjnych. W 3-letnim programie zaplanowano objęcie działaniami edukacyjnymi i badaniami przesiewowymi 450 dzieci, natomiast interwencją multidyscyplinarną 69 osób.

W projekcie PPZ w ramach prowadzonych interwencji zaplanowano działania edukacyjne, badanie przesiewowe (pomiary antropometryczne) oraz interwencję

multidyscyplinarną. Działania edukacyjne będą skierowane do uczniów klas III w formie warsztatów szkoleniowych realizowanych jako dodatkowe zajęcia pozalekcyjne. Dla rodziców lub opiekunów prawnych uczniów zaplanowano cykl szkoleń (prelekcje z wykorzystaniem materiałów multimedialnych) z zakresu edukacji żywieniowej i aktywności fizycznej. W badaniach przesiewowych nadwaga lub otyłość będzie diagnozowana na podstawie wskaźnika BMI w oparciu o siatki centylowe. Interwencja multidyscyplinarna, którą zostaną objęte dzieci z nadwagą lub otyłością wyłonione w badaniach przesiewowych, przewiduje konsultacje dietetyczne, konsultacje psychologiczne/psychodietetyczne oraz konsultacje z zakresu aktywności ruchowej.

Wskazano kryteria włączenia i wyłączenia z planowanego programu.

Wg rekomendacji, działania skierowane na zapobieganie nadmiernemu przyrostowi masy ciała, poprawę diety oraz poziomu aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży powinny angażować ich rodziców/opiekunów (ES 2017, MoH NZ 2016, NICE 2015a, NICE 2015b). Rekomendacje zalecają realizację interwencji multidyscyplinarnych, mających na celu redukcję masy ciała i wypracowanie odpowiednich nawyków (m.in. żywieniowych i w zakresie aktywności fizycznej); interwencje powinny obejmować minimum 26 godzin kontaktowych (APA 2018, MQIC 2018b, ES 2017, USPSTF 2017, AAFP 2017). Pomiary antropometryczne są integralną częścią oceny rozwoju somatycznego dzieci (KLRwP/PTMR/PTBO 2018).

Realizatorem programu będzie podmiot wyłoniony w drodze konkursu ofert.

Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji.

Całkowity koszt PPZ oszacowano na 128 220 zł (42 740 zł rocznie). Przedstawiono szczegółowo koszty jednostkowe. Program ma zostać sfinansowany z budżetu miasta Świdwin.

Rada Przejrzystości w listopadzie 2023 r. opiniowała poprzednią wersję projektu PPZ dotyczącego profilaktyki i wykrywania nadwagi/otyłości wśród uczniów szkół podstawowych gminy Świdwin. Wówczas Rada wydała opinię negatywną formułując szereg istotnych uwag i zastrzeżeń do tego projektu. Prezes Agencji również wydał opinię negatywną (nr 73/2023 z dnia 15 listopada 2023 r.) Obecnie oceniany projekt programu został istotnie poprawiony w stosunku do poprzedniego z uwzględnieniem większości uwag zawartych w ww. opinii Prezesa Agencji. Poprawiono i przeformułowano w znacznym stopniu przede wszystkim: cele i mierniki efektywności, wszystkie zaplanowane interwencje, monitorowanie i ewaluację, a także doprecyzowano populację docelową oraz oszacowano szczegółowe koszty jednostkowe.

Wobec powyższego, Rada wnioskuje jak we wstępie.

Uwagi Rady:

- *do projektu należy dołączyć wzór pre- i post-testu weryfikującego wiedzę uczestników;*
- *zaplanowane interwencje nie osiągają zalecanego przez wytyczne minimum 26 godzin kontaktowych;*
- *wyjaśnienia wymagają niewielkie nieścisłości w zakresie kosztu całkowitego (szczegółowe uwagi zawarte są w raporcie AOTMiT).*

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.431.102.2023 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród uczniów uczęszczających do szkół podstawowych w Gminie Miejskiej Świdwin na lata 2024-2026” realizowany przez: Miasto Świdwin; data ukończenia: luty 2024 oraz raportu nr OT.423.2.2018 „Profilaktyka nadwagi oraz otyłości wśród dzieci i młodzieży w ramach programów polityki zdrowotnej” z kwietnia 2019 r.