



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.41.2021.LA

Protokół nr 39/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 23 sierpnia 2021 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:14.

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Maciej Karaszewski
4. Dorota Kilańska
5. Adam Maciejczyk
6. Tomasz Młynarski
7. Michał Myśliwiec
8. Rafał Niżankowski
9. Tomasz Pasierski
10. Jakub Pawlikowski
11. Tomasz Romańczyk
12. Rafał Suwiński
13. Piotr Szymański
14. Janusz Szyndler
15. Anetta Undas

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera (śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego; ICD-10 N30.1)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Sylvant (siltuximabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby castlemana (ICD-10 D47.Z2)”.
4. Ocena wartości klinicznej technologii lekowych.
5. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada jednogłośnie (15 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.



Następujący członkowie Rady zgłosili konflikty interesów w zakresie podmiotów odpowiedzialnych poszczególnych technologii lekowych:

- Piotr Szymański - Novartis Europharm Limited,
- Tomasz Romańczyk - Shire Pharmaceuticals Ireland Limited,
- Tomasz Pasierski oraz Rafał Suwiński - Merck Sharp & Dohme B.V,
- Anetta Undas i Tomasz Romańczyk - Pfizer Europe MA EEIG,

w związku z czym ich głos będzie liczony jako wstrzymujący. Pozostali członkowie Rady nie zgłosili konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. leku Elmiron (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. zespołu bolesnego pęcherza moczowego, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji Rady udział wzięli: Michał Myśliwiec, Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Anna Gręziak oraz Rafał Niżankowski. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. leku Sylvant (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. idiopatycznej wielogniskowej choroby Castlemana, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji Rady udział wzięli: Anna Gręziak, Janusz Szyndler oraz Anetta Undas. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Rada, podczas dyskusji, w której uczestniczyli wszyscy członkowie Rady, oceniła wartość kliniczną technologii, które jej zdaniem powinny zostać umieszczone w wykazie technologii o wysokiej wartości klinicznej (TLK). Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 osób obecnych, z czego 5 głosów wstrzymujących, z uwagi na konflikt interesów) uchwaliła opinię dotyczącą zasadności umieszczenia określonych technologii w wykazie TLK.

Ad 5. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 15:57.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 104/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku

w sprawie oceny leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy), kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, kod EAN: 04260078520176, w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Reakcję na leczenie polisiarczanem pentozanu sodu należy ocenić co 3 miesiące. Mechanizm RSS powinien uwzględniać zwrot kosztów leczenia chorych, którzy spełnili 1, 2 lub 3 kryterium wyłączenia z programu lekowego, w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zespół bolesnego pęcherza moczowego/śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (BPS/IC – painful bladder syndrome/IC – interstitial cystitis) należy do przewlekłych schorzeń zapalnych. Termin „śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego” (IC), określający jednostkę chorobową wchodzącą w skład BPS, został przyporządkowany chorobie o określonych zmianach stwierdzonych w badaniu cystoskopowym (charakterystyczne czerwone glomerulacje lub wrzody Hunnera) i histologicznym. Częstość występowania BPS/IC wynosi 52–500/100 tys. u kobiet w porównaniu z 8–41/100 tys. u mężczyzn, a zapadalność jest szacowana na 1,2/100 tys. Obecnie stosuje się: psychoterapię, dietę, leki przeciwbólowe, amitryptylinę, hydroksyzynę oraz wlewki dopęcherzowe i zabiegi chirurgiczne.

Elmiron podlegał ocenie Agencji w 2018 r. w ramach importu docelowego i uzyskał pozytywną ocenę Rady, jak też Rekomendację Prezesa.



Dowody naukowe

Skuteczność leku względem placebo wykazano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych po 3 mies. (Mulholland 1990, Parsons 1993) oraz po 6 mies. w niewielkim i niekompletnym badaniu (Sant 2003). Metaanaliza powyższych badań wykazała statystycznie istotnie wyższą szansę wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 mies. (OR = 2,56 (95% CI:1,47;4,48) i ogólnej poprawy w ocenie badacza (OR=3,15 (95% CI: 1,67; 5,93). Wnioskodawca zdecydował o dodatkowym przeprowadzeniu dwóch analiz wrażliwości, w których uwzględnił dwa randomizowane badania kliniczne nie spełniające kryteriów włączenia do analizy w zakresie interwencji oraz populacji (Parsons 1987 oraz Nickel 2015). Metaanaliza 5 badań wykazała znamiennej różnicę na korzyść interwencji wnioskowanej w zakresie ogólnej poprawy w ocenie pacjenta i 2 skalach nasilenia objawów.

Zidentyfikowano też 5 przeglądów systematycznych (Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Sntos 2018 oraz Vanophoven 2019), które wskazują, że zastosowanie polisiarczanu pentozanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego przynosi korzyści w leczeniu objawów IC/BPS. Nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, ale chorzy wymagają okresowej kontroli okulistycznej.

Problem ekonomiczny

Cena leku jest [redacted] w innych krajach. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 105 620 PLN/QALY. [redacted]

Odnaleziono 5 rekomendacji: 4 pozytywne (NICE 2019, NHS 2019, HAS 2018, Zorginstituut Nederland 2020) oraz 1 negatywną (NCPE 2019). Pozytywne rekomendacje NICE 2019 i NHS 2019 wskazują, iż terapia PPS jest nieefektywna kosztowo w porównaniu z BSC. Irlandzka Agencja nie zarekomendowała objęcia refundacją leku Elmiron we wnioskowanej cenie (NCPE 2019). [redacted]

Główne argumenty decyzji

Elmiron jest skuteczny tylko u części chorych z zespołem bolesnego pęcherza (w otwartym badaniu Hanno 1997 w ciągu 3 miesięcy odstawiło go 59% osób), ale wypełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Płatnik publiczny nie powinien płacić za stosowanie leku u chorych, u których jest on nieskuteczny.

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 2021 r., poz. 523), 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.32.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego: »Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)«”. Data ukończenia: 13 sierpnia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Norameda UAB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Norameda UAB 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Norameda UAB.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 105/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku
w sprawie oceny leku Sylvant (siltuksymab) w ramach programu
lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby
Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. 8 ml, kod GTIN: 05060146292276,*
- *Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. 30 ml, kod GTIN: 05060146292481,*

w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroba Castlemana (CD) jest rzadkim zaburzeniem układu limfatycznego, w którym komórki w węzłach chłonnych zaczynają rosnać nieprawidłowo, powodując powstawanie łagodnych guzów. Objawy mogą obejmować zmęczenie, pocenie się w nocy, gorączkę, neuropatię obwodową oraz obrzęk wątroby i śledziony. Etiopatogeneza choroby jest niejasna.

Choroba dotyczy w równym stopniu kobiet i mężczyzn, w Polsce zapadalność ocenia się na kilkanaście osób rocznie. Brak jest aktualnie skutecznej refundowanej terapii.

Dowody naukowe

W badaniu MCD2001 uzyskano następujące wyniki: 18 pacjentów w grupie siltuksymabu oraz 0 pacjentów w grupie placebo – stwierdzono istotnie statystycznie większą szansę osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji w grupie stosującej siltuksymab (MD=34,0% [95% CI: 11,1 -54,8]; p=0,0012). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza oraz objawów w ocenie niezależnej komisji wynosiła



383 dni (232-676) w grupie pacjentów stosujących siltuksymab. 20 pacjentów w grupie siltuksymab oraz 1 pacjent w grupie placebo-stwierdzono istotnie statystycznie większą szansę na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie ze strony guza w grupie stosującej siltuksymab (MD= 33,9% [95% CI: 11,1 -54,8]; p=0,0022). Odpowiedź na leczenie ze strony guza w ocenie badaczy: 27 pacjentów w grupie siltuksymab oraz 0 pacjentów w grupie placebo - stwierdzono istotnie statystycznie większą szansę na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie ze strony guza według badaczy w grupie stosującej siltuksymab (MD = 50,9% [95% CI: 29,2 -70,1]; p<0,0001). Trwała objawowa odpowiedź na leczenie: 30 pacjentów w grupie siltuksymab oraz 5 pacjentów w grupie placebo-stwierdzono istotnie statystycznie większą szansę na osiągnięcie trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej siltuksymab (MD = 37,4% [95% CI: 14,9 -58,2]; p=0,0018). Mediana czasu do wystąpienia trwałej objawowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 170 dni (67 -274) w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej mediana nie została osiągnięta NE (227-NE) (HR=2,774; [95% CI: 1,068 -7,206]; p=0,0288). Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta w grupie badanej NE (378 -NE), natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 134 (85 -NE)(HR=0,418; [95% CI: 0,214; 0,815]; p=0,0084). Wskaźnik przeżycia 6-letniego wyniósł 86,3 [95% CI: 71,9; 93,6] w grupie stosującej siltuksymab oraz 79,5 [95% CI: 57,5; 91,0] w grupie placebo. Stosowanie siltuksymabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w kontekście ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (p=0,005), dolegliwości bólowych (p=0,016), witalności (p=0,003), ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (p<0,001), poczucia zdrowia psychicznego (p=0,010).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (>5%) o ≥ 3 stopniu nasileniu w grupie badanej zaliczono zmęczenie (9%) oraz nocne pocenie (8%). Porównanie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu względem placebo wykazało brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

Wydano dwie rekomendacje refundacyjne pozytywne (G-BA 2014 i HAS 2020) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH 2015) - warunkiem refundacji było osiągnięcie efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie.

Problem ekonomiczny



Główne argumenty decyzji

1. *Brak alternatywnej skutecznej terapii.*
2. *Dowody naukowe wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania we wnioskowanym wskazaniu.*
3. *Wnioskowana terapia,* [redacted]

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 2021 r., poz. 523), 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.31.2021 „Wnioski o objęcie refundacją leków Sylvant (siltuksymab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego »Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)«”. Data ukończenia: 05.08.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy EUSA Pharma (Netherlands) B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem EUSA Pharma (Netherlands) B.V. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: EUSA Pharma (Netherlands) B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku
w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych
pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych
o wysokiej wartości klinicznej

Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych. Brano pod uwagę przede wszystkim:

- *dużą skuteczność kliniczną,*
- *akceptowalny profil bezpieczeństwa,*
- *niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.*

Za technologię lekową uważano substancję czynną, stosowaną w określonym wskazaniu.

Metodologia wyłaniania technologii do wykazu obejmowała:

- wyszukanie leków, które spełniały kryteria ustawowe,*
- wstępną selekcję leków o dużej skuteczności klinicznej,*
- szczegółową ocenę i dyskusję poszczególnych pozycji przez Zespoły Rady,*
- finalną weryfikację na posiedzeniu Rady w pełnym składzie.*

W wyniku tego procesu, z ok. 390 pozycji, Rada rekomenduje 20 technologii medycznych.

W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się:

I. w pierwszej kolejności (w porządku alfabetycznym):

- 1. bezlotoksumab w zapobieganiu nawrotom zakażenia wywołanego przez Clostridium difficile u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu zakażenia Clostridium difficile [Produkt leczniczy Zinplava];*
- 2. budezonid w eozynofilowym zapaleniu przetyku [Produkt leczniczy Jorveza];*
- 3. kanabidiol w:*
 - a. napadach padaczkowych zw. z zespołem Dravet,*
 - b. napadach padaczkowych zw. z zespołem Lennox-Gastauta,*



[Produkt leczniczy Epidyolex];

4. *cariprazine hydrochloride w schizofrenii [Produkt leczniczy Reagila];*
 5. *CAR-T (terapia adoptywna komórkami CART) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta];*
 6. *cenegermina w leczeniu umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych [Produkt leczniczy Oxervate];*
 7. *durvalumab w raku płuca [Produkt leczniczy Imfinzi];*
 8. *gemtuzumab ozogamicin w ostrej białaczce szpikowej (z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej) [Produkt leczniczy Mylotarg];*
 9. *patiromer sorbitex calcium w hiperkaliemii [Produkt leczniczy Veltassa];*
 10. *woretynen neparwówek w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone białe mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki [Produkt leczniczy Luxturna];*
- II. *w drugiej kolejności (w porządku alfabetycznym):*
1. *adalimumab w zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych [Produkty lecznicze Amgevita, Amsparity, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi];*
 2. *apiksaban oraz edoksaban w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków [Produkty lecznicze Apixaban Accord oraz Roteas];*
 3. *buprenorfina + nalokson w leczeniu substytucyjnym w uzależnieniu od narkotyków opioidowych [Produkty lecznicze Zubsolv, Suboxon];*
 4. *kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord];*
 5. *enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe [Produkt leczniczy Braftovi];*
 6. *iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego*

- przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) [Produkt leczniczy Kaftrio];*
- 7. lanadelumab w dziedzicznym obrzęku naczyńioruchowym (HAE) [Produkt leczniczy Takhzyro];*
 - 8. lenalidomid w szpiczaku mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych [Produkty lecznicze Lenalidomide Accord, Lenalidomide Mylan];*
 - 9. prasugrel w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym [Produkt leczniczy Prasugrel Mylan];*
 - 10. tezakaftor + iwakaftor w mukowiscydozie [Produkt leczniczy Symkevi].*

Uzasadnienie

Technologie lekowe, oceniane pod kątem ich umieszczenia w wykazie, charakteryzują się dużą różnorodnością chorób, jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych.

Uzasadnienia dla poszczególnych technologii lekowych:

- I. W pierwszej kolejności:*
 - 1. bezlotoksumab: jest to nowa, skuteczna metoda zapobiegania nawrotom biegunek spowodowanych przez toksynę Clostridium difficile – poważnego i częstego problemu zdrowotnego. Działania niepożądane leku są akceptowalne. Równocześnie należałoby dokonać analizy HTA w odniesieniu do transplantacji flory jelitowej, potencjalnej alternatywy. [Produkt leczniczy Zinplava]*
 - 2. budezonid: eozynofilowe zapalenie przełyku jest przewlekłą chorobą prowadzącą do dysfunkcji przełyku. Budezonid jest niehalogenowym glikokortykosteroidem o działaniu przeciwzapalnym. Produkt leczniczy Jorveza ma postać tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, a jego stosowanie prowadzi do znacznego zmniejszenia eozynofilowego nacieku zapalnego przełyku. Skuteczność leku potwierdzają badania kliniczne. Do jego zalet należy korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych glikokortykosteroidów. Populacja docelowa nie jest zbyt liczna. [Produkt leczniczy Jorveza]*
 - 3. kanabidiol: zespół Lennox-Gastauta, jak i zespół Dravet należą do grupy encefalopatii padaczkowych wieku dziecięcego o ciężkim przebiegu, z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi, jak również zaburzeniami rozwojowymi i upośledzeniem umysłowym. Napady padaczkowe występujące w przebiegu obu zespołów są częste, zazwyczaj oporne na leczenie farmakologiczne. Epidyolex jest lekiem zawierającym substancję czynną kanabidiol. W randomizowanych badaniach rejestracyjnych wysokiej jakości wykazano, że stosowanie kanabidiolu w zespole Lennox-Gastauta oraz*

zespołe Dravet, w terapii skojarzonej prowadzi do znaczącego zmniejszenia ryzyka napadów padaczkowych, istotnego zwiększenia odsetka pacjentów z 50% redukcją częstości napadów padaczkowych w przypadku obu zespołów padaczkowych przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. [Produkt leczniczy Epidyolex]

4. *cariprazine*: kariprazyna należy do grupy leków przeciwpsychotycznych, stosowanych w leczeniu schizofrenii. Lek jest częściowym agonistą receptorów dopaminowych oraz antagonistą serotoninowych. W związku z profilem receptorowym leku, zakłada się jego korzystniejsze działanie na objawy negatywne schizofrenii, w porównaniu z aktualnie dostępnymi technologiami. W badaniach rejestracyjnych potwierdzono dobrą skuteczność leku w redukcji objawów pozytywnych oraz przewagę nad standardową terapią w odniesieniu do objawów negatywnych, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. [Produkt leczniczy Reagila];
5. *CAR-T* (terapia adoptywna komórkami CAR-T): jest to bardzo innowacyjna, spersonalizowana i skuteczna terapia u pacjentów z ostrymi białaczkami oraz niektórymi typami chłoniaka, która może prowadzić do pełnego wyleczenia. Rada popiera inwestowanie w modyfikowanie limfocytów T w Polsce oraz stosowanie technologii w ośrodkach, które posiadają doświadczenie w stosowaniu CAR-T. [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta];
6. *cenegermina*: krople do oczu zawierające cenegerminę - rekombinowany ludzki czynnik wzrostu nerwów. Obecnie nie ma leków przywracających integralność rogówki u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki w stadium 2 i 3, którzy są oporni na rekomendowane postępowanie terapeutyczne. Szacowana populacja docelowa to 620-4643 osób. Leczenie trwa co najmniej 8 tygodni i jest skuteczne u większości chorych. [Produkt leczniczy Oxervate];
7. *durvalumab*: produkt leczniczy Imfinzi, stosowany w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP) powoduje wydłużenie OS. Pozytywne wyniki leczenia utrzymują się po 24 miesiącach od randomizacji. [Produkt leczniczy Imfinzi];
8. *gemtuzumab ozogamicin*: Mylotarg jest koniugatem składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD33, które jest związane z substancją cytotoksyczną N-acetylogamma-kalicheamycyną. U chorych z ostrą białaczką szpikową (z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej) był on badany w RCT III fazy, w którym porównywano skuteczność schematów mylotarg + daunorubicyna i cytarabina vs. daunorubicyna i cytarabina. Wyniki badania wykazały znamienne statystycznie wydłużenie czasów przeżycia wolnych od zdarzeń

w grupie z mylotargiem (17,3 mies. vs 9,5 mies.), wydłużenie czasu przeżycia bez nawrotów choroby (28,0 mies. vs 11,4 mies.) oraz nieznamiennie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (27,5 mies. vs 21,8 mies.). Działania niepożądane chemioterapii skojarzonej z Mylotargiem są typowe dla leczenia ciężkich schorzeń hematologicznych. [Produkt leczniczy Mylotarg];

9. *patiomer sorbitex calcium*: *patiomer* to niewchłaniany polimer ze zdolnością wymiany kationów, który po podaniu doustnym w postaci zawiesiny powoduje zmniejszenie stężenia wolnego potasu w świetle przewodu pokarmowego, co skutkuje zmniejszeniem wchłaniania potasu i obniżeniem jego stężenia w surowicy. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie *patiomeru* u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek prowadzi do efektywnego obniżenia stężenia potasu w surowicy, w tym także w podgrupie pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron. Profil bezpieczeństwa *patiomeru* był zadowalający, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi była hipomagnezemia i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. [Produkt leczniczy Veltassa];

10. *woretygen neparwowe*: jest innowacyjną terapią genową w rzadkiej chorobie genetycznej, tj. dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej biallelicznymi mutacjami genu RPE65 (ślepotą Lebera - prowadząca do obuocznej ślepoty ok. 20 r. życia). Skuteczność leku została potwierdzona w badaniu rejestracyjnym, na grupie 31 pacjentów. Większość pacjentów stanowiły dzieci, ponieważ warunkiem zakwalifikowania do leczenia jest wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Populacja chorych w Polsce oceniona została na 333 osoby, jednak prawdopodobnie do leczenia będzie się kwalifikowała tylko część z nich. Lek otrzymał pozytywne (lub pozytywne warunkowo) opinie refundacyjne w kilku krajach Europy Zachodniej. [Produkt leczniczy Luxturna].

II. w drugiej kolejności:

1. *adalimumab*: trądzik odwrócony jest ciężkim i rzadkim schorzeniem zapalnym skóry, o przewlekłym przebiegu, z bardzo dużym, negatywnym wpływem na jakość życia. Choroba manifestuje się zmianami skórnymi w postaci guzków z wytwarzaniem przetok oraz wtórnym bliznowaceniem. Choroba źle reaguje na leczenie izotretynoiną. *Adalimumab* jest lekiem, którego skuteczność i bezpieczeństwo oceniono w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych. Leczenie przyczyniało się do około dwukrotnego zmniejszenia redukcji ryzyka występowania ropni i drożnych przetok w porównaniu z placebo, stwierdzono także istotną poprawę w jakości życia pacjentów. Rada stoi na stanowisku, iż technologia ta powinna być refundowana, a dostępne produkty wszystkich wytwórców umieszczone w jednej grupie

limitowej. [Produkty lecznicze Amgevita, Amsparity, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi];

2. *apiksaban oraz edoksaban: apiksaban oraz edoksaban są doustnymi lekami przeciwzakrzepowym, bezpośrednimi inhibitorami czynnika krzepnięcia Xa. Leki te są wskazane w zapobieganiu udarom mózgu oraz zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej podobnie jak dwa analogiczne, dostępne w Polsce leki – rivaroksaban i dabigatran. Wyniki badań klinicznych wysokiej jakości wykazały przewagę apiksabanu i edoxabanu nad antagonistami witaminy K oraz lekami przeciwkrwotocznymi zarówno pod względem zapobiegania udarom mózgu jak również ryzyka zatorowości systemowej. Są skuteczniejsze od antywitamin K również w odniesieniu do zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Równocześnie profil bezpieczeństwa apiksabanu i edoksabanu wykazywał przewagę nad warfaryną, w szczególności w aspekcie mniejszego ryzyka występowania powikłań krwotocznych. Są też wygodniejsze w stosowaniu i mniej obciążają system opieki zdrowotnej gdyż nie wymagają korygowania dawki w zależności od wyniku badania laboratoryjnego. Rada uważa, iż apiksaban, edoksaban, rivaroksaban i dabigatran powinny być objęte refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej. [Produkty lecznicze Apixaban Accord oraz Roteas];*
3. *buprenorfina + nalokson: złożona technologia lekowa, łącząca działanie buprenorfiny i naloksonu, jest stosowana w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów. Dowody oparte na RCT wskazują na skuteczność technologii w leczeniu substytucyjnym. Refundacja technologii może zwiększyć skuteczność i dostępność tej formy leczenia dla osób uzależnionych oraz przyczynić się do jej rozwoju w Polsce, co jest ważne zarówno z perspektywy indywidualnej, jak i społecznej. Uważa się za dobrze udowodnione, że leczenie substytucyjne w znaczący sposób eliminuje lub ogranicza używanie opioidów oraz innych substancji psychoaktywnych, zmniejsza liczbę zachowań ryzykownych i chorób przenoszonych drogą krwionośną, poprawia stan zdrowia somatycznego i psychicznego, przyczynia się do lepszego funkcjonowania społecznego i poprawia jakość życia. Rada stoi na stanowisku, iż technologia ta powinna być dostępna jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach, zajmujących się leczeniem uzależnień. [Produkty lecznicze Zubsolv, Suboxon];*
4. *cabazitaksel: lek jest skuteczny u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego, u których wcześniej stosowano chemioterapię opartą o docetaksel. Wydłuża przeżycie całkowite i czas do progresji. [Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord, Jevtana];*

5. *enkoraftenib: jest to lek skuteczny w połączeniu z cetuksymabem w leczeniu raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E (zwiększa PFS o 2,8 miesiąca i OS o 3,4 miesiąca). [Produkt leczniczy Braftovi];*
6. *iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor: technologia poprawia parametry oddechowe u pacjentów z mukowiscydozą. Stosowana jest w nieco innej grupie pacjentów niż iwakaftor + tezakaftor (Symkevi). Leczenie terapią trójskładnikową w populacji pacjentów z heterozygotyczną mutacją skutkuje poprawą ppFEV1, zmniejszeniem stężenia chlorków w pocie, zmniejszeniem ryzyka infekcyjnych zaostrzeń płucnych, zwiększeniem BMI, jak również poprawą jakości życia. [Produkt leczniczy Kaftrio];*
7. *lanadelumab: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, rozpoznawany najczęściej u osób młodych i choć występuje u mniej niż 5 osób na 100 tysięcy, to w przypadku napadu obrzęku dotyczącego górnych dróg oddechowych śmiertelność sięga nawet 40%. W prewencji napadów obrzęku refundowany jest w Polsce inhibitor C1 esterazy (Behrinert) podawany dożylnie. Badanie z randomizacją z grupą kontrolną przyjmującą placebo wykazało dużą skuteczność lanadelumabu, pierwszego zarejestrowanego monoklonalnego przeciwciała do stosowania w tej chorobie, podawanego podskórnie co 2 lub 4 tygodnie w zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego, co wyraża około 40%-owy odsetek chorych, u których nie obserwowano żadnych napadów w ciągu 182 dni (w grupie placebo 2% bez napadów). Profil bezpieczeństwa jest zadowalający i obejmuje głównie reakcje w miejscu wstrzyknięcia. [Produkt leczniczy Takhzyro];*
8. *lenalidomid: leczenie szpiczaka mnogiego stanowi cały czas poważne wyzwanie kliniczne. Wyniki badań RCT dotyczące wnioskowanej technologii wskazują na wyraźne korzyści w zakresie PFS (56 miesięcy w porównaniu do 29 miesięcy w grupie placebo) i OS (111 miesięcy vs. 84 miesiące w grupie placebo) w szpiczaku mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych, co może wskazywać na wysoką wartość kliniczną. [Produkty lecznicze Lenalidomide Accord, Lenalidomide Mylan];*
9. *prasugrel: prasugrel jest silnym nieodwracalnym inhibitorem receptora P2Y12 blokującym agregację płytek krwi, zalecanym przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) u pacjentów z NSTEMI i STEMI leczonych przezskórną angioplastyką (klasa zalecenia IA, wraz z tikagrelorem, prasugrel jest preferowany w porównaniu z kłopidogrelem). Duże badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazały znamiennej statystycznie redukcję punktów końcowych, w tym zawału serca niezakończonym zgonem, u leczonych prasugrelem lub tikagrelorem, dodanym do kwasu acetylosalicylowego, w porównaniu z kłopidogrelem. W Polsce dotąd ani tikagrelor ani prasugrel nie są refundowane mimo silnych rekomendacji ESC,*

co zdaniem Rady należałoby możliwie szybko uczynić. [Produkt leczniczy Prasugrel Mylan];

10. tezakaftor + iwakaftor: mukowiscydoza jest chorobą dziedziczną, której przyczyną są mutacje w obrębie genu CFTR. Konsekwencją tych zaburzeń jest przede wszystkim stopniowa destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu. Obecnie w Polsce żyje około 2400 chorych. Produkt leczniczy Symkevi jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z określonych mutacji. Dostępne dane wskazują na efektywność kliniczną leku w odniesieniu do przyjętych w badaniu punktów końcowych i przewidzianego w nim horyzontu czasowego. Profil bezpieczeństwa leku jest zadowalający. Warunkiem skuteczności terapii jest efektywność kompleksowego systemu opieki nad pacjentami z mukowiscydozą. [Produkt leczniczy Symkevi].

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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).