



**Protokół nr 7/2014  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 24 lutego 2014 roku  
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Grzegorz Błażewicz
3. Anna Cieślik
4. Lucjusz Jakubowski
5. Mariena Jankowiak
6. Andrzej Kokoszka
7. Agata Maciejczyk
8. Aleksandra Michowicz
9. Michał Myśliwiec
10. Tomasz Pasierski
11. Jakub Pawlikowski
12. Jerzy Stelmachów
13. Zbigniew Szawarski
14. Piotr Szymański
15. Janusz Szyndler
16. Barbara Wójcik-Klikiewicz
17. Marek Wroński
18. Andrzej Wysocki

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Paweł Grieb
2. Rafał Suwiński

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przygotowanie opinii o projekcie programu zdrowotnego: „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Sosnowiec”.



5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Menopur (menotropina) we wskazaniu: Menopur w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Gonapeptyl daily (tryptorelina) we wskazaniu: desensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART).
7. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku Synflorix we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, chorobie płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3+1).
8. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku Zoledronic acid actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: Zoledronic Acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.
9. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10 E72.0)”.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: peginterferonu alfa-2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
11. Wprowadzenie zmian w Regulaminie Pracy Rady Przejrzystości.
12. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:35 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

**Ad.2.** Jeden z członków Rady zaproponował, aby pkt 11 porządku obrad dot. wprowadzenia zmian w regulaminie pracy Rady przenieść na początek posiedzenia. Po krótkiej dyskusji Rada 5 głosami za przy 11 głosach przeciw zmianie, postanowiła pozostać przy podanym porządku obrad.

**Ad.3.** Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Z powodu spóźnienia członka Rady przedstawiającego temat objęty pierwszym punktem porządku obrad decyzją prowadzącego zmieniono kolejność omawiania poszczególnych tematów.

**Ad.5. i 6.** Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z Analiz weryfikacyjnych:

1) Nr: AOTM-OT-4350-30/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Menopur (menotropina) we wskazaniu: Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART)”,

2) Nr: AOTM-4350-32/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART)”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

Rada jednomyślnie postanowiła przyjąć jedną uchwałą treść stanowisk dotyczących trzech zgłoszonych kodów EAN leku Menopur.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Gonapeptyl Daily (tryptorelina) - w wyniku głosowania 15 głosów za, 3 głosy przeciw,
- 2) Menopur (menotropina):
  - a) 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990812905 - w wyniku głosowania 15 głosów za, 3 głosy przeciw;
  - b) 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990812981 - w wyniku głosowania 15 głosów za, 3 głosy przeciw;
  - c) 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiolek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113 - w wyniku głosowania 15 głosów za, 3 głosy przeciw.

**Ad.4.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-441-134/2013 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Sosnowiec”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 13 głosami za przy 5 głosach przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Dwóch członków Rady złożyło zdanie odrębne do opinii.

**Ad.7.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-33/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W tym miejscu posiedzenia nastąpiło połączenie telefoniczne ze specjalistą w zakresie pediatrii, chorób zakaźnych i neurologii dziecięcej, który zwrócił się wcześniej o umożliwienie mu uczestniczenia w ten sposób w posiedzeniu Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 18 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.8.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-31/2013 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne”

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730 - w wyniku głosowania 18 głosów za, 0 głosów przeciw;



- 2) Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiołki po 5 ml, EAN 5909990975747 - w wyniku głosowania 18 głosów za, 0 głosów przeciw.

**Ad.9.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4351-10/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsułek; kod EAN: 5909990213665 - w wyniku głosowania 18 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsułek; kod EAN: 5909990213689 w wyniku głosowania 18 głosów za, 0 głosów przeciw.

**Ad.10.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-3/2014 „Pegylowany Interferon  $\alpha$ -2a, we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.


W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 18 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.11.** Rada omówiła projekty zmian w regulaminie pracy Rady. W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada jednomyślnie zaakceptowała korespondencyjny tryb dokonywania zmian Regulaminu.

Pozostałe zmiany zostaną omówione i ostatecznie zaakceptowane już za pomocą poczty elektronicznej.

**Ad.12.** Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15:25.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

  
.....  
Tomasz Pasierski  
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 55/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Gonapeptyl Daily, EAN: 5909990707553,  
we wskazaniu dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie  
przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu  
luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej  
hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu  
(ART)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującemu (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART) z poziomem odpłatności 50%, w ramach nowej grupy limitowej wspólnej dla antagonistów i agonistów GnRH. Rada Przejrzystości uznaje proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.*

**Uzasadnienie**

*Tryptorelina jest lekiem powszechnie stosowanym w ramach technik wspomaganego rozrodu. Skuteczność i bezpieczeństwo leku są wystarczająco udokumentowane. Zalecany jest w tzw. długich protokołach stymulacji jajczkowania.*

**Przedmiot wniosku**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (triptorelinum), roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/1 ml, 7 ampułko-strzykawek po 1 ml, kod EAN: 5909990707553, we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART), wpłynął do AOTM dnia 13 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20123-1/KWA/13 w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

**Problem zdrowotny**

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna



definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonych żywym urodzeniem.

Ocena się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 miesięcy. Inne źródła szacują, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia.

Przyczyny niepłodności leżą zarówno po stronie żeńskiej, jak i męskiej. U ok. 20–30% par współlistnieją oba te czynniki. Czynniki żeńskie stanowią ok. 40-50% przyczyn niepłodności i zalicza się do nich: zaburzenia owulacji, endometriozę, czynnik jajowodowy, zaburzenia maciczne, szyjkowe oraz immunologiczne. Wpływ na płodność kobiety ma również jej wiek – płodność kobiet zmniejsza się stopniowo od 25 r.ż., by ok. 45 r.ż. zaniknąć całkowicie. Natomiast czynniki męskie stanowią ok. 30-40% przyczyn i wyróżnia się wśród nich nieprawidłowy przebieg spermatogenezy, zaburzenia jądrowe i hormonalne.

Pod względem klinicznym wyróżnia się niepłodność:

- a) bezwzględną, występującą w od 7 do 15% przypadków, która stanowi bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie;
- b) ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego, a w przypadku ich niepowodzenia także technik rozrodu wspomaganego medycznie.

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka lub niezdolność do donoszenia przez kobiety ciąży zakończonych żywym urodzeniem.

Leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych powinno zostać rozpoczęte po dokładnym ustaleniu przyczyny w wyniku badań diagnostycznych. Zgodnie z wytycznymi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z roku 2013 wyróżnia się 3 sposoby postępowania w niepłodności:

1. Farmakologiczne przywrócenie płodności (np. leki indukujące jajczkowanie);
2. Metody chirurgiczne (np. laparoscopia);
3. Techniki rozrodu wspomaganego (ang. assisted reproduction techniques, ART).

Termin „techniki rozrodu wspomaganego” obejmuje różnorodne metody terapeutyczne mające na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenia nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzwania komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienia, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy. ART obejmują:

- a) proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:
  - inseminacja wewnątrzmaciczna (IUI);
- b) zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie, jak:
  - zapłodnienie in vitro (IVF);
  - docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika (ICSI);
  - mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ICSI-PESA) lub jądra (ICSI-TESA).

Jednym z podstawowych elementów większości wymienionych technik jest kontrolowana hiperstymulacja jajników (COH). Jest to metoda omijająca liczne przyczyny niepłodności lub ograniczonej płodności. Pozwala uzyskać dojrzałe komórki jajowe o wysokim potencjale reprodukcyjnym i daje wyraźnie większy odsetek ciąż. W COH wykorzystuje się następujące grupy leków: agoniści/antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę – mające na celu zniesienie aktywności przysadki mózgowej i obniżenie własnej czynności hormonalnej pacjentki oraz gonadotropiny – umożliwiające wzrost pęcherzyków jajnikowych. Są one łączone w 3 najczęściej

stosowane schematy: protokół długi z agonistą gonadoliberyny (GnRH-a), protokół krótki z GnRH-a, protokół krótki z antagonistą GnRH.

W 2010 roku w Europie średni odsetek uzyskanych ciąż przypadających na transfer zarodka oszacowano na 35,5% po zastosowaniu IVF, 32,1% po ICSI, 23,8% po transferze zamrożonego zarodka oraz 45,8% po donacji komórek jajowych. Wskaźniki są wyższe wśród młodszych pacjentów (<35 r.ż.).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Tryptorelina (w postaci octanu) jest syntetycznym decapeptydem, analogiem naturalnego hormonu GnRH wydzielanego przez podwzgórze. Tryptorelina ma dłuższy okres działania niż naturalny GnRH i wykazuje dwufazowe działanie na poziomie podwzgórza.

Po początkowym dużym i nagłym zwiększeniu aktywności LH i FSH (ang. flare-up), aktywność krążących LH i FSH zmniejsza się z powodu desensytyzacji receptorów GnRH w przysadce mózgowej, co w konsekwencji prowadzi do wyraźnego zmniejszenia czynności gonad. Dokładny czas działania produktu Gonapeptyl Daily nie został ustalony, ale supresja przysadki mózgowej utrzymuje się przez co najmniej 6 dób po zakończeniu podawania. Po zaprzestaniu podawania produktu Gonapeptyl Daily należy spodziewać się dalszego zmniejszenia się aktywności krążącego LH. Aktywność LH powraca do wartości wyjściowej po około 2 tygodniach.

Wywołana przez Gonapeptyl Daily desensytyzacja przysadki mózgowej może zapobiegać nagłemu zwiększeniu aktywności LH a przez to także przedwczesnej owulacji i (lub) luteinizacji pęcherzyków. Przeprowadzenie desensytyzacji przysadki mózgowej za pomocą agonisty GnRH zmniejsza współczynnik anulowanych cykli i podnosi współczynnik ciąż w cyklach ART.

### **Alternatywne technologie medyczne**



**Skuteczność kliniczna**

[Redacted text block]



[REDACTED]

**Skuteczność praktyczna**

Brak danych.

**Bezpieczeństwo stosowania**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, ponieważ we wnioskowanym wskazaniu brak aktualnie refundowanych produktów leczniczych stanowiących potencjalne komparatory dla leku wnioskowanego.

*Wyniki analizy wnioskodawcy*

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy założenia, przede wszystkim:

[Redacted text]

[Redacted text]

*Wyniki analizy progowej wnioskodawcy*

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu krótkiego [Redacted]

[Redacted text]

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego [Redacted]

[Redacted text]

Proponowana cena zbytu netto opakowania preparatu Gonapeptyl Daily wynosi [Redacted]

*Wyniki na podstawie obliczeń własnych Agencji*

[Redacted text]

[Redacted text]

*Wyniki analizy progowej na podstawie obliczeń własnych Agencji*

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu **krótkiego** [Redacted]

[Redacted text]

Preparat Gonapeptyl Daily stosowany w ramach protokołu długiego

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

*Wyniki analizy wnioskodawcy*

*Obliczenia własne Agencji*

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się wprost do stosowania produktu Gonapeptyl Daily w rozpatrywanym wskazaniu. Jedynie rekomendacja Prescrire z 2001 r. wymienia ogólnie tryptorelinę jako jeden z analogów GnRH, które mogą być stosowane w stymulacji superowulacji celem uniknięcia przedwczesnego wzrostu stężenia LH.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania produktu Gonapeptyl Daily w rozpatrywanym wskazaniu. Produkt ten został zarekomendowany do finansowania przez HAS, SMC oraz GMMMG, ale we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W trakcie wyszukiwania odnaleziono ogólnie pięć dokumentów (polski, europejski, brytyjski, francuski oraz amerykański) zawierających wytyczne kliniczne odnośnie kontrolowanej stymulacji jajników, spośród których bezpośrednio do problemu przedwczesnego wzrostu stężenia LH odnoszą się dwa (NICE 2013, Prescrire 2001). Większość rekomendacji podkreśla brak jednoznacznych dowodów naukowych na wyższość któregośkolwiek z protokołów stosowanych w stymulacji hiperowulacji, przy czym NICE (którego wytyczne oparte są na bardziej aktualnych danych) zaleca na równi leczenie oparte na agonistach jak i antagonistach GnRH. Rekomendacje sugerują natomiast, że w przypadku stosowania schematów opartych na agonistach należy używać długiego protokołu leczenia (NICE 2013, Prescrire 2001). Rekomendacje polskie (PTG 2012) tym niemniej wskazują, że w grupie kobiet starszych, z małą rezerwą jajnikową, palących, lepszych wyników leczenia można oczekiwać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistą (lub protokołu z antagonistą) niż protokołu długiego. Ogólnie, wybór schematu leczenia należy oprzeć na indywidualnych cechach pacjentki. Dwie rekomendacje dodatkowo zwracają uwagę na potrzebę dostosowania rodzaju leczenia do źródła zaburzeń płodności (ESHRE 2008, NICE 2013).

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 - 2016”. W związku z powyższym, Rada sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do ww. programu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasiński

## **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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-4350-32/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gonapeptyl Daily (tryptorelina) we wskazaniu: dysensytyzacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ART), luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Ferring GmbH.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem przedstawiciela Ferring GmbH 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Ferring GmbH.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 56/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Menopur (EAN 5909990812905) we wskazaniu:  
kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju  
mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego  
(ang. Assisted Reproductive Technologies - ART)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Menopur we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach grupy limitowej wspólnej dla gonadotropin stosowanych w ART. Rada Przejrzystości ze względu na duże obciążenie budżetu NFZ, przy trudnej obecnie ocenie wielkości populacji świadczeniobiorców [redacted].*

**Uzasadnienie**

*Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów, rekomendacje (PTG, PTMR, ESHRE, NICE) oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu w powyższym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812905, Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812981 oraz Menopur, menotropinum 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiolek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113 we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART), wpłynął do AOTM dnia 04 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20071-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [redacted].

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990812905.

**Problem zdrowotny**

Według klinicznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niepłodność to choroba układu rozrodczego definiowana jako niezdolność do uzyskania ciąży klinicznej po co najmniej 12 miesiącach



regularnego współżycia seksualnego bez stosowania środków antykoncepcyjnych. WHO dzieli niepłodność na pierwotną i wtórną. Niepłodność pierwotną określa się jako brak zdolności do urodzenia pierwszego dziecka (zarówno w wyniku niemożności zajścia w ciążę, jak również w wyniku niezdolności do donoszenia ciąży zakończonej żywym urodzeniem), natomiast niepłodność wtórna definiowana jest jako powtarzające się przypadki spontanicznych poronień lub porodów martwego płodu następujące po co najmniej jednej wcześniejszej ciąży zakończonej żywym urodzeniem. Ocenia się, że co 6 małżeństwo na świecie nie może mieć dziecka, co według WHO pozwala określić niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Szacunki wskazują, że u ok. 9% kobiet w wieku 20-44 lata na całym świecie występuje niepłodność trwająca co najmniej 12 miesięcy. Inne źródła podają, że problem niepłodności dotyczy około 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym – w Polsce jest to około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% (700 tys. do miliona par) wymaga leczenia.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Menotropina, łącząca aktywność FSH (hormon folikulotropowy) i LH (hormon luteinizujący), pobudza wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych, a także wytwarzanie steroidów płciowych u kobiet, u których nie występuje pierwotna niewydolność jajników. FSH jest podstawowym sterownikiem procesu rekrutacji i wzrostu pęcherzyków na etapie wczesnej folikulogenezy, podczas gdy LH odgrywa ważną rolę w procesie steroidogenezy jajnikowej i dojrzewania pęcherzyka przedowulacyjnego. Wzrost pęcherzykowy może być pobudzany przez FSH przy całkowitym braku LH (np. w hipogonadyzmie hipogonadotropowym), ale powstałe pęcherzyki rozwijają się nieprawidłowo i towarzyszy temu małe stężenie estradiolu, co może skutkować niewystarczającą dojrzałością pęcherzyków. Wzmacniające steroidogenezę działanie LH sprawia, że stężenia estradiolu przy stosowaniu produktu Menopur w cyklach IVF/ICSI (zapłodnienie pozaustrojowe/mikroiniekcja plemnika) z desensybilizacją przysadki mózgowej są większe niż przy stosowaniu rekombinowanego FSH. Należy to brać pod uwagę, gdy reakcję na leczenie monitoruje się w oparciu o stężenia estradiolu. Różnicy w stężeniach estradiolu nie stwierdza się przy stosowaniu małych dawek w protokołach indukcji owulacji u pacjentek z brakiem owulacji.

### Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na brak refundacji w Polsce którejkolwiek z gonadotropin, wnioskodawca dokonał wyboru komparatorów w oparciu o dostępność badań, dostarczających wyniki (skuteczności i bezpieczeństwa) bezpośredniego porównania z wnioskowaną technologią.

argumentował wybór w następujący sposób:

Wnioskodawca

Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatora.

### Skuteczność kliniczna

Analizę kliniczną wnioskodawcy wykonano w oparciu o systematyczny przegląd dowodów naukowych z metaanalizą ich wyników. W przypadku badań klinicznych, które nie mogły zostać włączone do metaanalizy, wyniki przedstawiono oddzielnie. Do analizy włączono

oraz

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Skuteczność praktyczna**

Nie oceniano.

**Bezpieczeństwo stosowania**

W analizie bezpieczeństwa oprócz informacji z badań włączonych do oceny skuteczności analizowano również badania o niższej wiarygodności.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano menotropinę (Menopur) z [REDACTED] w kontrolowanej hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Na podstawie AKL wnioskodawcy [REDACTED]. W związku z czym wykonano analizę kosztów konsekwencji i [REDACTED], które wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej w horyzoncie czasowym wynoszącym [REDACTED]

Wnioskodawca ubiega się o wpisanie produktu leczniczego Menopur na listę leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę [REDACTED]. W ramach analizy założono [REDACTED]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet miała na celu oszacowanie skutków finansowych wprowadzenia do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Menopur (menotropina) w kontrolowaniu hiperstymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego. Analizę wykonano z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Firma wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Menopur dostępnego w aptece na receptę [REDACTED]. W analizie założono, że Menopur będzie finansowany ze środków publicznych [REDACTED].

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak finansowania ze środków publicznych menotropiny oraz opcji alternatywnych, które mogą być stosowane w celu hiperstymulacji jajników w ramach ART. Natomiast w scenariuszu nowym założono finansowanie wysoko oczyszczonej menotropiny [REDACTED]

u pacjentek poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach ART.

[redacted]

Największym ograniczeniem BIA wnioskodawcy jest niejasny opis, który nie wystarcza do pełnego zrozumienia przyjętych założeń [redacted], a także wątpliwości odnośnie oszacowania dodatkowych wydatków NFZ ponoszonych w związku ze stosowaniem refundowanej menotropiny.

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie odnosiła się bezpośrednio do menotropiny w ocenianym wskazaniu. Włączone do przeglądu rekomendacji publikacje (PTG 2012, PTMR 2011, NICE 2013) zalecają użycie gonadotropin w procesie stymulacji jajników w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu nie uwzględniają przy tym ich rozróżnienia względem sposobu ich uzyskania, tj. za pomocą rekombinacji genetycznej lub z moczu kobiet po menopauzie. PTG oraz PTMR zwracają jedynie uwagę na możliwość osiągnięcia większych korzyści z włączenia do terapii gonadotropin o

aktywności LH. NICE twierdzi, że rodzaj zastosowanych gonadotropin nie ma wpływu na efekty leczenia. ESHRE nie odnosi się do rodzajów substancji stosowanych w przygotowaniu do technik wspomaganego rozrodu.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania Menopuru w ocenianym wskazaniu. Ograniczenia finansowania odnosiły się do stosowania leku w ramach leczenia prowadzonego przez akredytowane kliniki (PBAC 2012) lub lekarzy specjalistów (HAS 2013).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada zwraca uwagę na możliwość nadużywania leku poza wskazaniami określonymi w programie „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 - 2016”. W związku z powyższym, Rada sugeruje ograniczenie finansowania do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do ww. programu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-30/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Menopur (menotropina) we wskazaniu: Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART), luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Ferring GmbH

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Ferring GmbH 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Ferring GmbH



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 57/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Menopur (EAN 5909990812981) we wskazaniu:  
kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju  
mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego  
(ang. Assisted Reproductive Technologies - ART)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Menopur we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach grupy limitowej wspólnej dla gonadotropin stosowanych w ART. Rada Przejrzystości ze względu na duże obciążenie budżetu NFZ, przy trudnej obecnie ocenie wielkości populacji świadczeniobiorców [redacted].*

**Uzasadnienie**

*Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów, rekomendacje (PTG, PTMR, ESHRE, NICE) oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu w powyższym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812905, Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812981 oraz Menopur, menotropinum 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiolek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113 we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART), wpłynął do AOTM dnia 04 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20071-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [redacted]

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawki po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812981.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 56/2014.



**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Dodatkowe uwagi Rady**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-30/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Menopur (menotropina) we wskazaniu: Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART), luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Ferring GmbH.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem przedstawiciela Ferring GmbH 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Ferring GmbH.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 58/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Menopur (EAN 5909990981113) we wskazaniu:  
kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju  
mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego  
(ang. Assisted Reproductive Technologies - ART)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Menopur we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego z ryczałtowym poziomem odpłatności, w ramach grupy limitowej wspólnej dla gonadotropin stosowanych w ART. Rada Przejrzystości ze względu na duże obciążenie budżetu NFZ, przy trudnej obecnie ocenie wielkości populacji świadczeniobiorców [redacted].*

**Uzasadnienie**

*Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów, rekomendacje (PTG, PTMR, ESHRE, NICE) oraz praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego preparatu w powyższym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Menopur, menotropinum 1200 IU FSH + 1200 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 2 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812905, Menopur, menotropinum 600 IU FSH + 600 IU LH x 1, 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN:5909990812981 oraz Menopur, menotropinum 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiolek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113 we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART), wpłynął do AOTM dnia 04 grudnia 2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20071-1/KB/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów [redacted]

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Menopur, menotropinum 75 IU FSH + 75 IU LH x 1, 5 fiolek z proszkiem + 5 ampułkostrzykawkę po 1 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990981113.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 56/2014.





**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

**Dodatkowe uwagi Rady**

Jak w stanowisku nr 56/2014.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-30/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Menopur (menotropina) we wskazaniu: Kontrolowana hiperstymulacja jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. Assisted Reproductive Technologies - ART), luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Ferring GmbH.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem przedstawiciela Ferring GmbH 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Ferring GmbH.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 35/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

o projekcie programu „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Sosnowiec”

*Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Sosnowiec” z uwagi na powielanie wydatkowania środków finansowych jednostki samorządu terytorialnego i Ministra Zdrowia.*

**Uzasadnienie**

*W Polsce realizowany jest program zapłodnienia in vitro finansowany przez Ministra Zdrowia. Samorząd nie przedstawił danych dotyczących kolejki oczekujących na program rządowy.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego miasta Sosnowiec z zakresu medycyny rozrodu. Jako cele główne programu wskazano leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego w oparciu o określone standardy postępowania i procedury medyczne oraz poprawę dostępu dla mieszkańców Sosnowca do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności. Program zakłada jednorazowe dofinansowanie do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości 3 000 zł pod warunkiem przeprowadzenia co najmniej jednej procedury. Pozostałe koszty procedury ponoszą pacjenci. Do programu zostaną zakwalifikowane pary, niemogące zrealizować planów rozrodczych poprzez naturalną koncepcję, które spełniają następujące kryteria:

- wiek kobiety mieści się w przedziale 20-37 lat wg rocznika urodzenia;
- zostały zakwalifikowane do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego przez Realizatora Programu, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu;
- poddały się wcześniej leczeniu niższego rzędu (przez okres co najmniej 24 miesięcy), które zakończyło się niepowodzeniem lub posiadają bezpośrednie wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego;
- pozostają w związku małżeńskim;
- posiadają zameldowanie stałe lub czasowe (powyżej 1 roku) na terenie Sosnowca, z tym że zameldowanie może dotyczyć tylko jednego z małżonków;
- mogą ubiegać się o dofinansowanie zarówno z programu Ministerstwa Zdrowia jak i z programu miasta Sosnowca. Para małżeńska może skorzystać z jednokrotnego dofinansowania w okresie realizacji programu.

Program ma być realizowany od 1 września 2013 roku do 31 grudnia 2015 roku. W całości finansowany ma być z budżetu miasta Sosnowiec. Roczny koszt programu w 1 roku (ostatnie 4 miesiące 2013 roku) wynosi 60 000 złotych. Budżety na program w 2 i 3 roku będą ustalane z końcem każdego roku kalendarzowego. Szczegółowe koszty poszczególnych etapów programu zostaną przedstawione przez jednostki przystępujące do konkursu ofert.



## **Problem zdrowotny**

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określiła niepłodność jako chorobę społeczną. Powszechnie przyjęto definicję niepłodności, jako braku ciąży pomimo regularnych stosunków płciowych (4-5 w tyg.), utrzymywanych powyżej 12 mies. bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych.

Postępy w medycynie i naukach podstawowych zrewolucjonizowały diagnostykę i leczenie niepłodności, a także umożliwiły stanie się rodzicami parom, które dwie dekady temu nie miały szans na potomstwo. Jednak terapia niepłodności ma swe ograniczenia i potencjalne niepożądane skutki, które należy przedstawić pacjentom przed rozpoczęciem leczenia.

Chociaż niepłodność nie stanowi poważnego problemu społecznego, ma istotne konsekwencje psychologiczne i ekonomiczne zarówno na poziomie osobistym, jak i socjalnym.

## **Alternatywne świadczenia**

Nie dotyczy.

## **Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych odnaleziono liczne przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące szeregu zagadnień w ramach technik wspomaganego rozrodu, w tym in vitro, przy czym z uwagi na ich liczbę, ograniczenia kadrowe i czasowe nie była możliwa pełniejsza analiza ww. publikacji. Prezentowane w publikacjach wyniki efektywności różnych interwencji stosowanych na różnych etapach procedury zapłodnienia pozaustrojowego nie są jednoznaczne i często, co podkreślali autorzy, niedostateczne, wymagające dalszych badań. Przyczyną jest heterogeniczność odnalezionych przez nich badań, bądź ich niewystarczająca jakość ze względu np. na niewielką liczebność grupy badanej.

W przypadku porównania różnych technik zapłodnienia pozaustrojowego: techniki zapłodnienia pozaustrojowego (IVF), docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI) oraz docytoplazmatycznej iniekcji plemnika uprzednio wybranego przyżyciowo pod dużym powiększeniem (IMSI) nie wykazano istotnych różnic w ich skuteczności

Odnaleziono analizy ekonomiczne w dużej mierze odnoszą się do protokołów stymulacyjnych. Odnaleziono również inne badania, które wskazują na to, iż eSET (transfer wybranego pojedynczego zarodka, ang. Elective single embryo transfer) powinno być preferowaną opcją dla większości kobiet w wieku mniejszym lub równym 36 lat. Efektywność kosztowa DET (transfer dwóch zarodków, ang. double embryo transfer) wzrasta z wiekiem i procedura ta może być uznana za kosztowo-efektywną w grupie kobiet starszych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również szereg wytycznych klinicznych odnoszących się do bardzo wielu aspektów leczenia niepłodności: skuteczności technik wspomaganego rozrodu, wskazań, kwalifikacji i przygotowania do zapłodnienia pozaustrojowego, stymulacji jajczkowania, doboru leków i protokołów stymulacyjnych podczas leczenia metodą zapłodnienia in vitro, pobierania gamet, hodowli/ rozwoju zarodka poza ustrojem, transferu zarodków do jamy macicy, suplementacji fazy lutealnej śródplazmatycznej iniekcji plemnika, postępowania w ciąży po zapłodnieniu in vitro, aspektów etycznych, wymogów laboratoryjnych przy stosowaniu technik wspomaganego rozrodu, finansowania ze środków publicznych.

## **Wnioski z oceny programu Miasta Sosnowca**

Autorzy niniejszego programu zaznaczyli we wstępie, że projekt opracowano w oparciu o program zdrowotny opracowany dla Gminy Częstochowa przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Należy jednak zaznaczyć, że większość informacji zawarta w niniejszym programie została skopiowana z projektu programu zdrowotnego miasta Częstochowy: „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy na lata 2012-2014”. Autorzy w przedmiotowym projekcie nie poprawili błędów (braków) projektu miasta Częstochowy, które zostały wskazane w procesie oceny.



Jako cel główny wskazano leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego w oparciu o określone standardy postępowania i procedury medyczne oraz poprawę dostępu dla mieszkańców Sosnowca do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności.

Adresatami programu ma być około 136 par, które nie mogą zrealizować planów rozrodczych poprzez naturalną koncepcję. Podano kryteria kwalifikacji do programu.

Planowane interwencje to: stymulacja mnogiego jajeczkowania, wykonanie punkcji pęcherzyków jajowych, znieczulenie ogólne podczas punkcji, pozaustrojowe zapłodnienie i nadzór nad rozwojem zarodków in vitro, transfer zarodków do jamy macicy.

Odnosząc założenia projektu programu zdrowotnego do rekomendacji, wytycznych i wniosków z dowodów naukowych można stwierdzić, że:

Autorzy zaznaczyli, że jednym z warunków, jakie musi spełnić realizator jest posiadanie laboratorium kriogenicznego. Nie napisano jednak jasno, co się stanie z niewykorzystanymi zarodkami. W wytycznych zaleca się, aby zarodki poddać krioprezerwacji i wykorzystać w następnych niestymulowanych cyklach IVF, w celu uniknięcia hiperstymulacji jajników.

Wytyczne nie zalecają podejmowania IVF w naturalnym cyklu, ze względu na bardzo małą skuteczność takiego leczenia – zaleca się podejmowanie leczenia IVF w cyklach stymulowanych. Choć w programie pisze się o stymulacji mnogiego jajeczkowania, to koszt procedury nie uwzględnia tego postępowania.

W projekcie nie ma informacji na temat monitorowania stymulowania mnogiego jajeczkowania.

Nie jest jasne, kto będzie sprawował opiekę medyczną nad przebiegiem ciąży, a także nad kobietą w przypadku wystąpienia komplikacji.

Obecnie przyjmuje się, że niepłodność jest spowodowana w równym stopniu czynnikiem męskim jak i żeńskim. Można przypuszczać, iż wnioskowany program odnosi się jedynie do leczenia niepłodności spowodowanej czynnikiem żeńskim, ponieważ w przypadku wystąpienia męskiego czynnika niepłodności powinno się rozważyć zastosowanie procedury ICSI (nie jest jasne czy procedura ta będzie stosowana), a także w zależności od przyczyny (m. in. ciężki deficyt jakości nasienia) powinno się przeprowadzić odpowiednie testy genetyczne (np. badania kariotypu mężczyzny). Nie wspomniano też o metodach pozyskiwania nasienia.

Nie jest jasne, jakie kryteria będą obowiązywały przy podejmowaniu decyzji dotyczącej liczby zarodków, jakie będą przenoszone do macicy. Wydaje się, że aby zwiększyć prawdopodobieństwo uzyskania ciąży, a tym samym zmaksymalizować efektywności programu, w trakcie którego będzie finansowany tylko jeden cykl IVF, powinna zostać przeniesiona większa liczba zarodków, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciąży mnogiej.

M. in. w wytycznych NICE zaleca się, aby rodzice okresowo informowali o stanie zdrowia dzieci, które zostały poczęte dzięki procedurze IVF.

Projekt zakłada przeprowadzenie kampanii informacyjnej (lokalne media, strona internetowa, biuletyn informacji publicznej), co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności do świadczeń.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu. Podane mierniki efektywności programu wydają się być adekwatne do założonych działań. W ramach oceny jakości świadczeń w programie można rozważyć przeprowadzenie ankiety satysfakcji pacjentów/lekarzy.

Roczny koszt programu w 1 roku (ostatnie 4 miesiące 2013 roku) wynosi 60 000 złotych. Budżety na program w 2 i 3 roku będą ustalane z końcem każdego roku kalendarzowego. Szczegółowe koszty poszczególnych etapów programu zostaną przedstawione przez jednostki przystępujące do konkursu ofert.

Jeśli dofinansowanie całej procedury będzie wynosiło (80%) 3 000 zł, to koszt całej procedury wynosi 3 750 zł (100%).

Na podstawie informacji odnalezionych na stronie jednej z klinik zajmujących się leczeniem niepłodności można przypuszczać, że koszt procedury w programie został oszacowany prawidłowo (procedura w prywatnej klinice obejmuje dodatkowo m. in. konsultacje psychoterapeutyczną, koszt pobrania nasienia). Niemniej jednak jest to sama część biotechnologiczna nieobejmująca kosztów



leków stosowanych do stymulacji mnogiego jajczkowania. Z opisu programu zdrowotnego nie wynika jasno, że leki stosowane do stymulacji mnogiego jajczkowania nie będą finansowane.

Można zatem wnioskować, iż dopłata ze strony pary będzie wynosiła znacznie więcej niż 750 zł (20%), ponieważ należałoby uwzględnić dodatkowo koszt leków do stymulacji mnogiego jajczkowania, czyli koszt rzędu około 2 500 – 3 500 zł.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem projektu programu „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Sosnowiec”, AOTM-OT- 441-134/2013, Warszawa, styczeń 2014 i aneksu: „Programy z zakresu leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, styczeń 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 59/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Synflorix (EAN 5909990678075) we wskazaniu:  
czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc  
oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez  
Streptococcus pneumoniae u niemowląt rozpoczynających cykl  
szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia  
(schemat 3 + 1)

*Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synflorix (EAN 5909990678075) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1).*

**Uzasadnienie**

*Profilaktyka przeciw pneumokokowym zakażeniom (powszechna) spowoduje spadek zachorowań na IChP oraz zapalenie płuc i ucha środkowego. Zasadne jest stosowanie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom, jednakże spośród preparatów o uznanej skuteczności Synflorix nie jest najlepszym wyborem biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną na terenie Polski. Szczepionki pneumokokowe zapewniają ochronę tylko przed serotypami zawartymi w szczepionce (Synflorix ma 10 serotypów a Prevenar 13). Ponadto tylko 7 serotypów zawartych w Synflorix odpowiada serotypom w Prevenar 13. Prevenar 13 z punktu widzenia klinicznego jest lepszą szczepionką niż Synflorix. Uzyskuje się też lepszą skuteczność po szczepieniu wobec antygenów zawartych w szczepionce. Informacje te są zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (punkt 4,4 i 5.1).*

*Szczepionka Prevenar 13 pokrywa 81,3% przypadków IChP a szczepionka Synflorix 63,3%. Należy podkreślić, że stosując Synflorix występowałyby zachorowania wywołane przez serotyp 3, 6A i 19A, odpowiedzialne za ciężkie przypadki IChP, z których ostatni jest serotypem wielolekooopornym. Szczepionka Prevenar 13 ze względu na udowodnioną efektywność, dotyczącą zarówno immunogenności jak i najszerszego zakresu ochrony ma najwięcej rekomendacji krajowych i zagranicznych, ze wszystkich szczepionek przeciwko pneumokokom. W kontekście zgodności z dyrektywą WHO, która podaje, że*



*przy wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, należy się kierować aktualną sytuacją epidemiologiczną w danym kraju - szczepionka Prevenar 13 całkowicie spełnia te kryteria.*

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Synflorix we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, [redacted] Synflorix, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 dawka szczepionki (0,5 ml), kod EAN 5909990678075.

### **Problem zdrowotny**

*Streptococcus pneumoniae* (pneumokoki, dwoinki zapalenia płuc) są patogenem, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci jak i dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP). Bakterie przenoszone są drogą kropelkową a źródło zakażenia stanowi nosiciel. Inwazyjna choroba pneumokokowa stanowi zagrożenie dla życia i może mieć trudne do leczenia postacie: bakteremia (zakażenie krwi), posocznica (sepsa), zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych, zapalenie kości, stawów lub otrzewnej.

Według danych WHO i Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych zapadalność na IChP na terenie Polski u dzieci do 2 r.ż. wynosi 19/100 tys., a do 5 r.ż. – 17,6/100 tys.; w grupie 2-5 lat 5,8/100 tys.

Najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom jest szczepienie dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem. Dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – Pneumococcal Polysaccharide Vaccine), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV-23, oraz skoniugowana (PCV - Pneumococcal Conjugate Vaccine) sprzężona z białkiem, trzynastowalentna PCV-13 oraz dziesięciowalentna PHiD-CV.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy (grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom, kod ATC: J07AL52), to polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana szczepionka przeciw pneumokokom. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 11,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 41,2 3 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 51,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B1,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F1,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V1,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 141,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C1,3 3 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F1,4 3 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F1,2 1 mikrogram

### **Alternatywne technologie medyczne**

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* należą: szczepionki



przeciwpneumokokowe stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym szczepionki skoniugowane oraz szczepionki polisacharydowe.

Obecnie wśród dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* wyróżnia się:

- Pneumovax 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 r.ż. i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ew. konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Pneumo 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 r.ż. i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ew. konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Prevenar (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 2 m.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca
- Prevenar 13 (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 13-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.
- Synflorix (Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum), szczepionka 10-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-2 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.

### Skuteczność kliniczna

Szczepionka PHiD-CV (10-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe) w schemacie 3+0/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych stosowane w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność kliniczna PHiD-CV w schemacie 3+1 była IS ( $p < 0,05$ ) większa niż szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie redukcji ryzyka zachorowania na pierwszy epizod: zapalenia płuc według definicji WHO o 23%, bakteryjnego zapalenia płuc o 18%, potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc o 10% w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia). PHiD-CV IS ( $p < 0,05$ ) zmniejszała ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w PHiD-CV (skuteczność szczepionki 100%) i pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotypy zawarte w PHiD-CV lub przez jakiegokolwiek serotyp pneumokoka (skuteczność szczepionki 56% i 70%) lub klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność 19%) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w okresie obserwacji 33 mies. (średnia).

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (trzy dawki do 6. m.ż.) była IS ( $p < 0,05$ ) bardziej immunogenna vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ , mierzone w teście ELISA) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  (mierzoną w teście OPA) przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom pneumokokowym zawartym w szczepionce PHiD-CV (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F), jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej).

PHiD-CV w schemacie 3+1 była IS ( $p < 0,05$ ) bardziej immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ ) wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. i serotypom 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej).

PHiD-CV IS ( $p < 0,05$ ) skuteczniej redukowała nosicielstwo pneumokoków vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

PHiD-CV w schemacie 3+1 jest podobnie immunogenna, jak w schemacie 2+1 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły: minimalne stężenie ochronne  $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$  oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciw serotypom pneumokokowym zawartym w

szczepionce PHiD-CV, jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej), z wyjątkiem IS większego ( $p < 0,05$ ) odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciw serotypom: 5., 6B., 23F. i 19A. w schemacie 3+1.

PHiD-CV vs PCV13 13-walentna (skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe) poprzez wspólny komparator PCV7 (7-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe) w schemacie 3+0 do 6 m.ż. (porównanie pośrednie)

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA dla antygeny serotypu pneumokokowego 5, 6B i 23F. Obie szczepionki PHiD-CV i PCV13 indukowały u podobnego odsetka zaszczepionych dzieci produkcję zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał mierzonego w teście ELISA dla antygenów pneumokokowych serotypów: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C. i 19F.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  mierzoną w teście OPA przeciwciał anty-7F oraz IS zmniejszyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  mierzoną w teście OPA przeciwciał: anty-1, anty-6B, anty-18C i anty-23F. PHiD-CV vs PCV13 była równie immunogenna w zakresie aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  mierzonych w teście OPA przeciwciał: anty-4, anty-5, anty-9V, anty-14, anty-19F.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS mniejszymi wartościami średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-6B, anty-9V, anty-14 oraz anty-23F. PHiD-CV IS zwiększało wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał anty-5 w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. W przypadku wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA pozostałych przeciwciał: anty-7F, anty-18C, anty-19F, nie wykazano IS różnic.

Szczepienie PHiD-CV wiązało się z IS mniejszymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał: anty-1, anty-5, anty-6B, anty-23F, oraz z IS większymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał anty-19F w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. Nie stwierdzono IS różnic w wartościach średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA pozostałych przeciwciał: anty-4, anty-7F, anty-9V, anty-14 i anty-18C.

PHiD-CV była IS mniej immunogenna vs PCV13, w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał mierzonych w teście OPA oraz do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) mierzonego w teście OPA skierowanych przeciwko serotypowi 6 A i 19A (szczepionka PHiD-CV nie zawiera wymienionych serotypów).

PHiD-CV okazała się równie immunogenna, co szczepionka PCV13, jedynie w przypadku odsetka dzieci, które osiągnęły wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA i wartości średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) mierzonej w teście ELISA skierowanych przeciwko serotypowi 19A, pomimo braku antygeny serotypu 19A w składzie PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F obecnym w PHiD-CV oraz serotypem 19A. obecnym w PCV13 może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A.

Podsumowując, zestawienie wyników porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 wykazało, że istotna klinicznie różnica w immunogenności mierzonej w teście ELISA i OPA porównywanych szczepionek dotyczyć będzie prawdopodobnie następujących serotypów *Streptococcus pneumoniae*: 1., 4., 6B., 9V., 14., 18C., 23F., 6A. i 19A. na korzyść szczepionki PCV13 oraz 7F. i 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3 dawek do 6 m.ż. i dawki uzupełniającej w 11.-18. m.ż. (porównanie pośrednie)

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA skierowanych przeciw serotypowi 5. Nie wykazano IS różnic ( $p > 0,05$ ) odnośnie do immunogenności mierzonej w teście ELISA w oparciu o

odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F oraz anty-23F.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 nie wpływało IS na immunogenność mierzoną w teście OPA w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywności opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  wszystkich analizowanych przeciwciał (anty-1, anty-4, anty-5, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F oraz anty-23F).

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 wiązało się z IS większą immunogennością mierzoną (w teście ELISA) średnią geometryczną stężenia przeciwciał (GMC): anty-5, anty-7F, anty-18C i anty-19F oraz z IS mniejszą immunogennością mierzoną średnią geometryczną stężenia przeciwciał: anty-6B, anty-9V, anty-14 oraz anty-23F. W przypadku średniej geometrycznej stężenia (GMC) pozostałych przeciwciał: anty-1 i anty-4, nie wykazano IS różnic.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS mniejszą immunogennością mierzoną (w teście OPA) średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-9V i anty-23F. W przypadku średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-7F, anty-14, anty-18C i anty-19F, nie wykazano IS różnic.

Wykazano IS mniejszą immunogenność PHiD-CV vs PCV13 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne i aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał oraz wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) i średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 6A. PHiD-CV vs PCV13, była IS mniej immunogenna w odniesieniu do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A (PHiD-CV, w odróżnieniu do szczepionki PCV13, nie zawiera wymienionych serotypów).

Brak IS różnic odnośnie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał i wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A, pomimo braku tego serotypu w składzie szczepionki PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F obecnym w szczepionce PHiD-CV oraz serotypem 19A obecnym w szczepionce PCV13, może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A. Wykazano IS większą immunogenność PHiD-CV vs PCV13 w zakresie indukcji produkcji zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A. Uzyskany wynik może być efektem IS heterogeniczności uwzględnionych badań, jak również ograniczeń metodologicznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego. Na uzyskany wynik wpłynąć również mogło zjawisko odporności krzyżowej, opisane powyżej.

Podsumowując, w ramach zestawienia wyników porównania pośredniego PHiD-CV i PCV13 istotna klinicznie różnica w immunogenności porównywanych szczepionek dotyczyć będzie następujących serotypów *Streptococcus pneumoniae*: 7F., 18C., 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV, 6B., 9V., 14., 23F., 6A., 19A. na korzyść szczepionki PCV13 oraz brak różnic w odniesieniu do serotypów 1. i 4.

PHiD-CV vs PCV13 w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę)

PHiD-CV okazała się IS ( $p < 0,05$ ) mniej immunogenna vs PCV13 w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 23F., 3., 6A. i 19A., po podaniu 3 dawek szczepionki. Mniejsza immunogenność i PHiD-CV vs PCV13 w odniesieniu do serotypów 3., 6A. i 19A. wynika z ich braku w składzie PHiD-CV. W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., nie stwierdzono IS różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie immunogenności szczepionek PHiD-CV i PCV13, mierzonej w teście ELISA produkcją minimalnego stężenia ochronnego ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał.

PHiD-CV okazała się IS ( $p < 0,05$ ) mniej immunogenna vs PCV13 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 3., 6A., 19A., po podaniu 3 dawek szczepionki, co jest konsekwencją nieobecności tych antygenów w składzie PHiD-CV. W przypadku pozostałych, wspólnych dla obu szczepionek (PHiD-CV i PCV13) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów

pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., nie stwierdzono IS różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie immunogenności, mierzonej za pomocą aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  przeciwciał.

### **Skuteczność praktyczna**

#### Szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+0/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność rzeczywista PHiD-CV w schemacie 3+1 (trzy dawki do 6. m.ż. i dawka uzupełniająca w  $\geq 11$ . m.ż.) była IS ( $p < 0,05$ ) większa niż szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na: inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (skuteczność szczepionki 100%) i zapalenie płuc (skuteczność szczepionki 25,2%) w okresie obserwacji 25 mies. (średnia, zakres 15-35 mies.). Obserwowano trend w kierunku większej skuteczności PHiD-CV (NS,  $p > 0,05$ ) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (skuteczność szczepionki 14%), nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki 5,2%) oraz wystąpienia  $\geq 1$  epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego antybiotykoterapii (skuteczność szczepionki 13,5%).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

#### Informacje z ChPL dla produktu leczniczego Synflorix

Do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) możliwych działań niepożądanych stosowania szczepionki Synflorix zalicza się: ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę  $\geq 38^\circ\text{C}$  (wiek  $< 2$  lata), senność, drażliwość, utratę łaknienia. Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) odnotowuje się: stwardnienie w miejscu ukłucia, gorączka  $> 39^\circ\text{C}$  (wiek  $< 2$  lat), gorączkę  $\geq 38^\circ\text{C}$  (wiek 2 do 5 lat). Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) obserwuje się biegunkę, wymioty, bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków ( $\leq 28$  tygodnia ciąży), ból głowy, nudności, gorączkę  $> 40^\circ\text{C}$  (wiek  $< 2$  lat), gorączka  $> 39^\circ\text{C}$  (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw, w miejscu ukłucia: krwiaki, krwawienie, guzek, świąd. Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) można zaobserwować reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk), nietypowy płacz, drgawki (w tym drgawki gorączkowe), wysypka, pokrzywka, oraz epizody hipotoniczno-hiporeaktywne. Bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) natomiast występuje obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja.

#### PHiD-CV w schemacie 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) jest porównywalnie ( $p > 0,05$ ) bezpieczna i dobrze tolerowana, co szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz gorączki.

W zakresie częstości występowania miejscowych i uogólnionych działań niepożądanych szczepionka PHiD-CV istotnie częściej wywołała: ospałość ( $p < 0,0001$ ), drażliwość ( $p < 0,0001$ ) i utratę apetytu ( $p < 0,0001$ ).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie otrzymującej PHiD-CV w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

#### PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w badanych grupach po podaniu 4 dawek w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki. PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w okresie 4 dni od podania 4 dawki, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie częściej

wywoływała: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę co najmniej 38°C, drażliwość, utratę apetytu ospałość.

W odniesieniu do występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie badanej szczepionej PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, odnotowano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ): mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiły drgawki gorączkowe, większy odsetek dzieci, u których wystąpiło zapalenie płuc.

W grupie przyjmującej PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, ryzyko wystąpienia poszczególnych ciężkich działań niepożądanych było podobne w odniesieniu do: ciężkich działań niepożądanych (ogółem), ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu oraz nieżytu żołądka i jelit, zapalenia oskrzelików, odwodnienia, przełomu astmatycznego, niedrożności oskrzeli, zapalenia oskrzeli, w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia) od przyjęcia 1. dawki szczepień pierwotnych.

#### PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

PHiD-CV podawana w 3 dawkach wywołała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia po szczepieniu: zaczerwienienia w miejscu iniekcji ( $p=0,001$ ), gorączki co najmniej 38,5°C ( $p=0,01$ ), drażliwości ( $p < 0,0001$ ), utraty apetytu ( $p=0,0003$ ), ospałości ( $p=0,0008$ ).

Szczepionka podawana w trzech dawkach w grupie badanej w porównaniu do szczepionki podawanej w dwóch dawkach w grupie kontrolnej nie wpłynęła na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tj. ból w miejscu iniekcji czy obrzęk w miejscu iniekcji.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV

Stosowanie 4 dawki PHiD-CV w porównaniu do 3 dawki PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia: bólu w miejscu iniekcji ( $p=0,0009$ ), zaczerwienienia w miejscu iniekcji ( $p=0,046$ ), gorączki co najmniej 38,5°C ( $p=0,002$ ), ospałości ( $p=0,02$ ).

Ponadto, podanie 4 dawki szczepionki nie wpłynęło również na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych.

#### PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3+0 do 6 m.ż. (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie wykazało że obie szczepionki mają zbliżone działanie w zakresie częstości występowania: zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz ospałości, drażliwości, utraty apetytu lub gorączki po każdej dawce szczepionki, jak również występowania bólu w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki. PHiD-CV, w porównaniu do PCV13, wywoływała istotnie częściej ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki oraz rzadziej ból w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki w okresie obserwacji 4-15 dni do szczepienia. Nie wykazano różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

#### PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3 dawek do 6 m.ż. i dawki uzupełniającej w 11.-18. m.ż. (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie PHiD-CV vs PCV13 poprzez szczepionkę PCV7 (komparator) wykazało że zastosowanie PHiD-CV istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 4 dawce w stosunku do zastosowania PCV13 w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. W zakresie występowania innych działań niepożądanych, po 4 dawce (uzupełniającej) szczepionki, tj. zaczerwienienie w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, gorączka, utrata apetytu nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Nie wykazano również istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca.

#### PHiD-CV vs PCV13 w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę)

Zastosowanie PHiD-CV istotnie częściej, w porównaniu do PCV13, zwiększało ryzyko wystąpienia gorączki po podaniu 1. dawki w okresie obserwacji 7 dni. W przypadku innych analizowanych działań niepożądanych tj. ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość lub utrata apetytu nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi szczepionkami. Nie wykazano również różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych po podaniu 3 dawek.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania szczepionki Synflorix z brakiem szczepienia oraz z szczepionką Prevenar 13 wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepienia przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydatki z budżetu płatnika publicznego (NFZ) przeznaczone na refundację produktu Synflorix stosowanego w szczepieniach przeciw pneumokokom niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia, przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted text block]

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

#### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne (KOROUN 2011, Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych 2010, ATAGI 2013, WHO 2012) dotyczących stosowania szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. W przypadku PVC-10 zaleca się schemat 3+1 w 2, 4 i 6 m.ż oraz dawka uzupełniająca w 12-18 m.ż. W przypadku PVC-13 zaleca się schemat 3+0 w 2, 4 i 6 m.ż, dawka uzupełniająca rekomendowana jest u dzieci z grup podwyższonego ryzyka.

#### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 2 rekomendacje refundacyjne: PTAC 2013 (Nowa Zelandia) – z dniem 1 lipca 2014 r. 10-walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13-walentną szczepionką Prevenar 13 w krajowym schemacie szczepień; PBAC 2009 (Australia) – Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania szczepionki Synflorix u dzieci w wieku od 8 tygodni do 2 lat stosowanej w profilaktyce zakażeń spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* serotypów 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada uważa, że szczepienia profilaktyczne powinny być finansowane w ramach Kalendarza Szczepień rekomendowanego przez Polskie Towarzystwo Pediatryczne i Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

### **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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, Nr: AOTM-OT-4350-33/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1), luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 24.02.2014r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o. o.) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (GSK Services Sp. z o. o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 60/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Zoledronic acid Actavis (EAN 5909990975730)  
we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych  
chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym  
przerzuty osteolityczne

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Zoledronic acid Actavis (EAN 5909990975730) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.*

**Uzasadnienie**

*Stosowanie bisfosfonianów, w tym kwasu zoledronowego, w profilaktyce powikłań kostnych u chorych na nowotwory, jest zalecanym sposobem postępowania zarówno w krajowych, jak i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej. W badaniach z randomizacją kwas zoledronowy wykazuje we wnioskowanym wskazaniu wyższą lub podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak inne bisfosfoniany, które zostały objęte finansowaniem ze środków publicznych (kwas kłodronianowy i kwas pamidronowy). Zaletą zoledronianu w stosunku do pamidronianu jest jednak krótszy czas podawania, co zmniejsza zaangażowanie personelu medycznego oraz umożliwia stosowanie leku w warunkach domowych, co ma niebagatelne znaczenie dla pacjentów z ograniczoną mobilnością lub zagrożonych złamaniami. Refundację kwasu zoledronowego we wnioskowanym wskazaniu popierają eksperci kliniczni, a analiza wpływu na budżet przewiduje, że taka decyzja przyczyni się do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego.*

*Należy zwrócić uwagę na nieprecyzyjny zapis dotyczący wskazania do stosowania leku w przerzutach osteolitycznych. Może być on interpretowany zawężająco w stosunku do wskazań rejestracyjnych i ograniczać refundowanie leku w nieprzerzutowych zmianach osteolitycznych, np. w szpiczaku mnogim.*



## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

produktu leczniczego:

- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730;

oraz

następujących dawek i opakowań:

- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730;
- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiołki po 5 ml, EAN 5909990975747.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730 w zakresie

## Problem zdrowotny

Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego nowotwory piersi, płuca i prostaty należą do najczęściej dających przerzuty w struktury kostne. Rak niszczy architekturę kości osłabiając jej strukturę. Zajęcie kości przez nowotwór może powodować silne bóle kości, złamania patologiczne lub ucisk rdzenia kręgowego, co jeszcze bardziej zmniejsza jakość życia pacjenta. W wyniku wytwarzania przez komórki guza białka o działaniu podobnym do parathormonu (PTH-rP) często dochodzi do hiperkalcemii (HCM).

Niezależnie od patogenezy, ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są: złamanie patologiczne kręgow lub innych kości, ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu, hiperkalcemia, konieczność stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu zmian w kościach.

Kościec jest trzecim, pod względem częstości występowania, miejscem przerzutów nowotworowych. Częstość występowania przerzutów do kości zależy od rodzaju nowotworu. W przebiegu raka piersi i raka gruczołu krokowego zajęcie układu kostnego odnotowuje się u ok. 65–75% pacjentów, w przebiegu raka tarczycy u ponad połowy (60%). Przerzuty do kości obserwują się też między innymi wśród chorych na raka płuca (częstość przerzutów 30–40%), raka pęcherza moczowego (30–40%), czerniaka skóry (15–45%) oraz raka nerki (20–25%).

Najczęstszymi zmianami kostnymi w przebiegu nowotworów są zmiany osteolityczne. Zmiany te prowadzą zazwyczaj do powstania wzajemnych interakcji między osteoklastami, osteoblastami i osteocytami. Oddziaływanie te wpływają na wyniszczanie kości i proliferację komórek guza.

Najczęstszymi objawami rozsiewu do kości są: ból, złamania patologiczne, hiperkalcemia, zaburzenia neurologiczne w następstwie ucisku rdzenia kręgowego lub obwodowych włókien nerwowych.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty, hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Zarejestrowane wskazania do stosowania to:

- zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.
- leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. *tumor-induced hypercalcaemia –TIH*) u dorosłych pacjentów.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, że w przypadku zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne, do alternatywnych technologii medycznych należy zaliczyć stosowanie pozostałych bisfosfonianów (pamidronian, klodronian, ibandronian) oraz denosumabu. W przypadku pacjentów z chorobą kostną w przebiegu szpiczaka mnogiego dodatkowo zaleca się wdrożenie chemioterapii.

### **Skuteczność kliniczna**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Skuteczność praktyczna**

[Redacted text line]

**Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego (Zoledronic acid Actavis) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: brak refundacji kwasu zoledronowego w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

scenariusz nowy: refundacja kwasu zoledronowego w wnioskowanym wskazaniu w ramach

Wnioskodawca oszacował populację docelową wskazaną we wniosku na

Wnioskodawca założył, że populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w wariantie podstawowym będzie wynosić

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ZOL w ramach

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego (Zoledronic acid Actavis) ze środków publicznych w ramach

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Kwas zoledronowy uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: HAS w 2013 r., PBAC w 2012 i 2002 r. oraz SMC w 2003 r. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję nie odnaleziono negatywnych rekomendacji refundacyjnych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, Nr: AOTM-OT-4350-31/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne”, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Actavis Export International Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Actavis Export International Limited) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Actavis Export International Limited





Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 61/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Zoledronic acid Actavis (EAN 5909990975730)  
we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych  
chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym  
przerzuty osteolityczne

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Zoledronic acid Actavis (EAN 5909990975730) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.*

**Uzasadnienie**

*Stosowanie bisfosfonianów, w tym kwasu zoledronowego, w profilaktyce powikłań kostnych u chorych na nowotwory, jest zalecanym sposobem postępowania zarówno w krajowych, jak i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej. W badaniach z randomizacją kwas zoledronowy wykazuje we wnioskowanym wskazaniu wyższą lub podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak inne bisfosfoniany, które zostały objęte finansowaniem ze środków publicznych (kwas klodronianowy i kwas pamidronowy). Zaletą zoledronianu w stosunku do pamidronianu jest jednak krótszy czas podawania, co zmniejsza zaangażowanie personelu medycznego oraz umożliwia stosowanie leku w warunkach domowych, co ma niebagatelne znaczenie dla pacjentów z ograniczoną mobilnością lub zagrożonych złamaniami. Refundację kwasu zoledronowego we wnioskowanym wskazaniu popierają eksperci kliniczni, a analiza wpływu na budżet przewiduje, że taka decyzja przyczyni się do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego.*

*Należy zwrócić uwagę na nieprecyzyjny zapis dotyczący wskazania do stosowania leku w przerzutach osteolitycznych. Może być on interpretowany zawężająco w stosunku do wskazań rejestracyjnych i ograniczać refundowanie leku w nieprzerzutowych zmianach osteolitycznych, np. w szpiczaku mnogim.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków



spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako

produktu leczniczego:

- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730;

oraz

następujących dawek i opakowań:

- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730;
- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiołki po 5 ml, EAN 5909990975747

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730

### **Problem zdrowotny**

Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego nowotwory piersi, płuca i prostaty należą do najczęściej dających przerzuty w struktury kostne. Rak niszczy architekturę kości osłabiając jej strukturę. Zajęcie kości przez nowotwór może powodować silne bóle kości, złamania patologiczne lub ucisk rdzenia kręgowego, co jeszcze bardziej zmniejsza jakość życia pacjenta. W wyniku wytwarzania przez komórki guza białka o działaniu podobnym do parathormonu (PTH-rP) często dochodzi do hiperkalcemii (HCM).

Niezależnie od patogenezy, ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są: złamanie patologiczne kręgow lub innych kości, ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu, hiperkalcemia, konieczność stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu zmian w kościach.

Kościec jest trzecim, pod względem częstości występowania, miejscem przerzutów nowotworowych. Częstość występowania przerzutów do kości zależy od rodzaju nowotworu. W przebiegu raka piersi i raka gruczołu krokowego zajęcie układu kostnego odnotowuje się u ok. 65–75% pacjentów, . w przebiegu raka tarczycy u ponad połowy (60%). Przerzuty do kości obserwuje się też między innymi wśród chorych na raka płuca (częstość przerzutów 30–40%), raka pęcherza moczowego (30–40%), czerniaka skóry (15–45%) oraz raka nerki (20–25%).

Najczęstszymi zmianami kostnymi w przebiegu nowotworów są zmiany osteolityczne. Zmiany te prowadzą zazwyczaj do powstania wzajemnych interakcji między osteoklastami, osteoblastami i osteocytami. Oddziaływanie te wpływają na wyniszczanie kości i proliferację komórek guza.

Najczęstszymi objawami rozsiewu do kości są: ból, złamania patologiczne, hiperkalcemia, zaburzenia neurologiczne w następstwie ucisku rdzenia kręgowego lub obwodowych włókien nerwowych.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty, hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Zarejestrowane wskazania do stosowania to:

- zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.
- leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. *tumor-induced hypercalcaemia –TIH*) u dorosłych pacjentów.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, że w przypadku zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne, do alternatywnych technologii medycznych należy zaliczyć stosowanie pozostałych bisfosfonianów (pamidronian, klodronian, ibandronian) oraz denosumabu. W przypadku pacjentów z chorobą kostną w przebiegu szpiczaka mnogiego dodatkowo zaleca się wdrożenie chemioterapii.

### **Skuteczność kliniczna**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Skuteczność praktyczna**

[Redacted]

**Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego (Zoledronic acid Actavis) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Kwas zoledronowy finansowany byłby w ramach

[Redacted text block]

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: brak refundacji kwasu zoledronowego w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

scenariusz nowy: refundacja kwasu zoledronowego w wnioskowanym wskazaniu w ramach

[Redacted text block]

Wnioskodawca oszacował populację docelową wskazaną we wniosku na [REDACTED]

Wnioskodawca założył, że populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w wariantie podstawowym będzie wynosić [REDACTED]

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ZOL w ramach [REDACTED]

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego (Zoledronic acid Actavis) ze środków publicznych w ramach [REDACTED]

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie przedstawiono.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Kwas zoledronowy uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: HAS w 2013 r., PBAC w 2012 i 2002 r. oraz SMC w 2003 r. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję nie odnaleziono negatywnych rekomendacji refundacyjnych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, Nr: AOTM-OT-4350-31/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne”, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Actavis Export International Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Actavis Export International Limited) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Actavis Export International Limited



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 62/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Zoledronic acid Actavis (EAN 5909990975747)  
we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych  
chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym  
przerzuty osteolityczne

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Zoledronic acid Actavis (EAN 5909990975747) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.*

**Uzasadnienie**

*Stosowanie bisfosfonianów, w tym kwasu zoledronowego, w profilaktyce powikłań kostnych u chorych na nowotwory, jest zalecanym sposobem postępowania zarówno w krajowych, jak i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej. W badaniach z randomizacją kwas zoledronowy wykazuje we wnioskowanym wskazaniu wyższą lub podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak inne bisfosfoniany, które zostały objęte finansowaniem ze środków publicznych (kwas klodronianowy i kwas pamidronowy). Zaletą zoledronianu w stosunku do pamidronianu jest jednak krótszy czas podawania, co zmniejsza zaangażowanie personelu medycznego oraz umożliwia stosowanie leku w warunkach domowych, co ma niebagatelne znaczenie dla pacjentów z ograniczoną mobilnością lub zagrożonych złamaniami. Refundację kwasu zoledronowego we wnioskowanym wskazaniu popierają eksperci kliniczni, a analiza wpływu na budżet przewiduje, że taka decyzja przyczyni się do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego.*

*Należy zwrócić uwagę na nieprecyzyjny zapis dotyczący wskazania do stosowania leku w przerzutach osteolitycznych. Może być on interpretowany zawężająco w stosunku do wskazań rejestracyjnych i ograniczać refundowanie leku w nieprzerzutowych zmianach osteolitycznych, np. w szpiczaku mnogim.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków





spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

produktu leczniczego:

- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730;

oraz

następujących dawek i opakowań:

- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730;
- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiolki po 5 ml, EAN 5909990975747

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiolki po 5 ml, EAN 5909990975747

### **Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Jak w stanowisku nr 61/2014.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, Nr: AOTM-OT-4350-31/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne”, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Actavis Export International Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Actavis Export International Limited) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Actavis Export International Limited



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 63/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Cystagon (EAN: 5909990213665) we wskazaniu  
leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią  
wczesnodziecięcą

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Cystagon we wskazaniu leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą w ramach programu lekowego. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej.*

**Uzasadnienie**

*Cysteamina jest lekiem stosowanym w terapii pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Schorzenie to należy do grupy chorób sierocych charakteryzującym się zaburzeniami transportu cystyny w lizosomach, co z kolei skutkuje jego wewnątrzkomórkowym spichrzaniem. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań klinicznych umiarkowanej jakości wskazują, iż odpowiednio wcześnie zastosowana cysteamina pozwala spowalniać postęp choroby oraz istotnie opóźniać wystąpienie powikłań narządowych takich jak uszkodzenie siatkówki, niedoczynność tarczycy, niewydolność trzustki a przede wszystkim niewydolności nerek. Opinie ekspertów klinicznych, jak również wytyczne postępowania w cystynozie wskazują na celowość zastosowania cysteaminy w tym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego we Cystagon (dwuwinian cysteaminy) wskazaniu leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego, następujących dawek i opakowań:

- Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213665
- Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213689.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213665.

**Problem zdrowotny**

Cystynozą (ICD-10: E.72.0) to schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie, występujące z częstością ok. 1:200 tys. urodzeń (tzw. choroba sieroca). W efekcie upośledzonego transportu cystyny dochodzi do odkładania się złogów wolnej cystyny w tkankach wielu narządów –



nerek, oka, fibroblastów, tarczycy, trzustki i innych, co skutkuje m.in. uszkodzeniem i następczą niewydolnością nerek, rogówki, trzustki, niedoczynnością tarczycy, krzywicą i niedoborem wzrostu. Nieleczona cystynoza prowadzi do przedwczesnej śmierci, najczęściej z powodu niewydolności nerek. Celem leczenia przyczynowego jest obniżenie stężenia cystyny w komórkach. Aktualnie jedyną metodą leczenia jest postępowania zachowawcze i objawowe (nawadnianie, uzupełnianie wodorowęglanów, fosforanów, witaminy D, tyroksyny, leczenie hormonem wzrostu). Szacowana wielkość populacji wg danych NFZ w 2012 r. wynosiła 40 osób.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Cystagon (grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AA04) zawiera substancję czynną cysteaminę. Cysteamina (CYS) reaguje z cystyną tworząc mieszaną dwusiarczek cysteaminy i cysteiny oraz cysteinę. Mieszaną dwusiarczek jest następnie przenoszony z lizosomów przez niezaburzony układ transportu lizyny. Zmniejszenie stężenia cystyny w krwinkach białych jest skorelowane ze stężeniem cysteaminy w osoczu krwi przez ponad sześć godzin po podaniu preparatu Cystagon.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Dla przedmiotowego wskazania nie wskazano alternatywnych technologii medycznych, w szczególności refundowanych. Dotychczasowe leczenie obejmowało postępowanie objawowe i zachowawcze.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem AKL Wnioskodawcy był systematyczny przegląd doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej cysteaminy stosowanej w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby (przed i po przeszczepieniu nerki). Ze względu na specyfikę choroby (brak aktywnego leczenia, leczenie głównie zachowawcze i objawowe) nie wskazano w AKL żadnego komparatora.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją występujące w postaci abstraktu, 9 badań nierandomizowanych dotyczących oceny skuteczności klinicznej cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej i 5 opisów przypadków.

W RCT Clark 1992 wykazano, że zastosowanie CYS utrzymuje średni klirens kreatyniny i normalne tempo wzrostu na stałym poziomie podczas 2-letniej terapii.

W nierandomizowanych badaniach uzyskano podobne rezultaty – w badaniu Gahl 1987 Zastosowanie CYS w leczeniu cystynozy nefropatycznej przyczynia się do przyrostu wzrostu, utrzymania wyjściowego klirensu kreatyniny oraz powoduje zmniejszenie poziomu cystyny w leukocytach u pacjentów leczonych przez co najmniej 1 rok.

Wyniki badania Markello 1993 wykazały, że wśród osób nieleczonych CYS obserwowano 8-krotnie wyższe stężenie kreatyniny niż wśród osób leczonych CYS przed 2 r.ż. lub z wysokim compliance; wśród osób rozpoczynających terapię CYS później zanotowano wyższy klirens kreatyniny niż u osób leczonych przed 2 r.ż. Ponadto wykazano IS różnice pomiędzy grupą A i C w średnim stężeniu cystyny w leukocytach, a także w średnim stężeniu kreatyniny oraz klirensie kreatyniny w dniu zakończenia leczenia ( $p=0,001$ ). Wykazano, że im wcześniejsze rozpoczęcie leczenia cysteaminą oraz wysoki compliance, tym w późniejszym wieku wystąpi niewydolność nerek. W grupie pacjentów nie leczonych CYS średni wiek, w którym wystąpi niewydolność nerek, wynosi 10 lat w porównaniu do chorych otrzymujących CYS (74 lata).

Wyniki badania Theodoropoulos 1993 wykazały, że u wszystkich pacjentów, którzy stosowali leczenie cysteaminą, nastąpił spadek stężenia cystyny w leukocytach.

W badaniu Kimonis 1995 wskazano, że wskaźnik z-score dla wzrostu zwiększał się wraz z późniejszym rozpoczęciem leczenia (powyżej 2 r.ż.) oraz przy niewystarczającym zastosowaniu się do zaleceń leczenia (brak compliance).

W badaniu van't Hoff 1995 wykazano, że zastosowanie terapii CYS przyczynia się do zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi po 6 oraz 8 latach. Ponadto, leczenie cysteaminą powoduje utrzymanie wyjściowego tempa wzrostu.

W badaniu Gahl 2007 wykazano, że pacjenci otrzymujący długotrwałe leczenie CYS osiągnęli wyższy wzrost i większą masę ciała, w późniejszym czasie wykonywano u nich przeszczep nerki, mieli niższy poziom cholesterolu oraz niższą częstość występowania powikłań oraz zgonów w porównaniu do pacjentów z krótszym czasem leczenia (< 8 lat). Ponadto, wszyscy chorzy, którzy funkcjonowali z własnymi nerkami, byli leczeni CYS powyżej 8 lat.

Badanie Vaisbich 2010 wykazało, że w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli terapię CYS w wieku poniżej 2 roku życia odnotowano zwiększenie masy ciała podczas terapii cysteaminą – z-score wyjściowy wynosił -4,35 (SD = 2,09), a końcowy -2,78 (SD = 2,46) - wynik IS (p < 0,0001).

Badanie Greco 2010 wykazało, że zastosowanie cysteaminy, zwłaszcza od pierwszych lat życia, i odpowiednie monitorowanie tego leczenia wpływa na poprawę wzrastania.

W badaniu Brodin-Sartorius 2011 wykazano istotny wpływ leczenia CYS w zakresie prewencji cukrzycy w porównaniu z brakiem leczenia. W przypadku rozpoczęcia terapii przed 5 r.ż. efekt ten był wyraźniejszy (p<0,001), w porównaniu do później wdrożonego leczenia (p=0,049). Wykazano także istotny wpływ leczenia CYS w prewencji chorób nerwowo-mięśniowych w porównaniu z brakiem leczenia, o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. (p=0,001) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak IS) a także istotny wpływ leczenia CYS na zmniejszenie odsetka zgonów o ile leczenie rozpoczęto przed 5 r.ż. (p<0,001) oraz brak takiego wpływu jeżeli leczenie rozpoczęto później (brak IS).

Uzyskane w badaniach typu case-studies wyniki pozwalają przypuszczać, że CYS jest skuteczna w leczeniu cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą choroby.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwiniianu merkaptaminy) należy oczekiwać, że u 35% pacjentów wystąpi działanie niepożądane. Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, nudności, biegunkazaburzenia metabolizmu i odżywiania: anoreksja; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: letarg, gorączka.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych na początku leczenia cysteaminą, tymczasowe zaprzestanie podawania preparatu, a następnie stopniowe ponowne wprowadzanie leczenia może przyczynić się do poprawienia tolerancji preparatu. Podobnie redukcja dawki może przyczynić się do ustąpienia objawów niepożądanych (na podstawie wniosków z badania Besouw 2011, w którym opisano zmiany skórne, bóle kostno-mięśniowe oraz objawy neurologiczne w grupie 6 pacjentów).

[Redacted]

Informacje przedstawione w raporcie PSUR pozwalają wnioskować o bezpieczeństwie stosowania Cystagonu®.

We włączonym do analizy randomizowanym badaniu klinicznym nie uwzględniono bezpieczeństwa stosowania. W badaniach nierandomizowanych oraz opisach przypadków nie stwierdzono innych działań niepożądanych innych niż uwzględnione w PSUR lub Charakterystyce Produktu Leczniczego Cystagon®.

[Redacted]

[Redacted]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Cystagon w leczeniu postaci dziecięcej cystynozy nefropatycznej w odniesieniu do grupy

kontrolnej obejmującej chorych, u których wdrożono leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe.

Dla porównania CYS z leczeniem objawowym i zachowawczym przeprowadzona została analiza kosztów-efektywności, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Przyjmując perspektywę wspólną - płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, koszt terapii CYS u pacjentów którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem 2 r.ż. w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie analizy wyniesie [redacted], natomiast z perspektywy płatnika publicznego [redacted] natomiast u pacjentów którzy rozpoczęli terapię po ukończeniu 2 r.ż. w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym w horyzoncie analizy w perspektywie wspólnej wyniesie [redacted], a w perspektywie płatnika publicznego - [redacted]

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) dla zastosowania CYS w miejsce leczenia zachowawczego i objawowego wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej u osób, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 r.ż., zaś u osób, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 r.ż. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) dla zastosowania CYS w miejsce leczenia zachowawczego i objawowego wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej.

Przy wnioskowanej przez podmiot cenie zbytu netto, koszt terapii CYS nie przekracza obecnie obowiązującego progu opłacalności wynoszącego 111 381 PLN.

W przypadku scenariusza podstawowego, cena progowa zbytu netto jednostkowego opakowania Cystagon, przy której wartość ICER jest równa progowi opłacalności wynosi dla porównania leczenia zachowawczego i objawowego z leczeniem CYS rozpoczętym u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem 2 r.ż. z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla Cystagon 50 i 150 mg odpowiednio [redacted] oraz [redacted]

W przypadku scenariusza podstawowego, cena progowa zbytu netto jednostkowego opakowania Cystagon, przy której wartość ICER jest równa progowi opłacalności wynosi dla porównania leczenia zachowawczego i objawowego z leczeniem CYS rozpoczętym u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię po ukończeniu 2 r.ż. z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla Cystagon 50 i 150 mg odpowiednio [redacted] oraz [redacted]

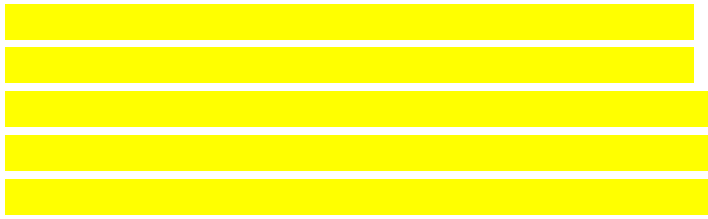
Aktualizacja parametrów modelu wykonana przez Agencję wskazała na brak wpływu na ogólne wnioskowanie.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana większości kluczowych parametrów analizy zmienia wartości ICER w zakresie od kilku do kilkudziesięciu procent. Największa zmiana uzyskana przy przyjęciu średniego przewidywanego wieku wystąpienia ESRD 12 lat w grupie pacjentów nie stosujących CYS oraz 16 lat w grupie stosującej CYS w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie NFZ powoduje wzrost wartości ICUR o ponad 157%.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet płatnika było oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce związanych z wprowadzeniem refundacji cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10: E72.0)”. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz pacjenta (w formie skróconej) w pięcioletnim horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu kosztów leczenia cysteaminą (preparat Cystagon®), koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem cysteaminą (leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych), koszty weryfikacji i monitorowania leczenia cysteaminą w ramach programu lekowego;, koszty diagnostyki i wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych cysteaminą w ramach programu zdrowotnego, koszty wizyt specjalistycznych (nefrologiczna, okulistyczna) u chorych nie leczonych cysteaminą.

Całkowite wydatki budżetu NFZ w sytuacji refundacji preparatu Cystagon® w ramach programu lekowego są wyższe w porównaniu ze scenariuszem zakładającym brak refundacji o:



Nie stwierdzono błędów w założeniach analizy przedstawionej przez wnioskodawcę, jednak dane wykorzystane do obliczeń lub ich źródła były nieaktualne na dzień złożenia wniosku. W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencji zaktualizowano obliczenia, a wyniki wykazały, że zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, aktualizacja danych nie wpływa na końcowe wnioskowanie.

Analiza wrażliwości wykazała, że największe zmiany wartości kosztu inkrementalnego występują w przypadku przyjęcia parametrów: wielkość wyjściowej populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce – wartość maksymalna (wzrost kosztu inkrementalnego w zakresie od 23 do 80%), wielkość wyjściowej populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce – wartość minimalna skrajna (spadek kosztu inkrementalnego w zakresie od 14 do 51%), wielkość pojedynczej średniej dawki cysteaminy 250 mg (spadek kosztu inkrementalnego o 35%), wielkość pojedynczej średniej dawki cysteaminy 500 mg (wzrost kosztu inkrementalnego od 18 do 21%), okres zdiagnozowania pacjentów z nierozpoznaną w chwili obecnej cystynozą 1 rok (wzrost kosztu inkrementalnego największy w pierwszych latach programu – od wzrostu o 64% w drugim roku do 6% w roku piątym).

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**



#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych i klinicznych odnoszących się do Cystagonu.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.



Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, Nr: AOTM-DS-4351-10/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *ORPHAN EUROPE SARL, Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux, Francja*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem *ORPHAN EUROPE SARL, Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux, Francja*, 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:**

*ORPHAN EUROPE SARL, Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux, Francja*



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 64/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Cystagon (EAN: 5909990213689) we wskazaniu  
leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią  
wczesnodziecięcą

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Cystagon we wskazaniu leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą w ramach programu lekowego. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej.*

**Uzasadnienie**

*Cysteamina jest lekiem stosowanym w terapii pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Schorzenie to należy do grupy chorób sierocych charakteryzującym się zaburzeniami transportu cystyny w lizosomach, co z kolei skutkuje jego wewnątrzkomórkowym spichrzaniem. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań klinicznych umiarkowanej jakości wskazują, iż odpowiednio wcześnie zastosowana cysteamina pozwala spowalniać postęp choroby oraz istotnie opóźniać wystąpienie powikłań narządowych takich jak uszkodzenie siatkówki, niedoczynność tarczycy, niewydolność trzustki a przede wszystkim niewydolności nerek. Opinie ekspertów klinicznych, jak również wytyczne postępowania w cystynozie wskazują na celowość zastosowania cysteaminy w tym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego we Cystagon (dwuwinian cysteaminy) wskazaniu leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego, następujących dawek i opakowań:

- Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 50 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213665
- Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213689.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Cystagon (dwuwinian cysteaminy), kapsułki twarde 150 mg; 100 kapsulek; kod EAN: 5909990213689.

**Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 63/2014.



**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

**Dodatkowe uwagi Rady**

Jak w stanowisku nr 63/2014.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasiński

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, Nr: AOTM-DS-4351-10/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 65/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.”.*

**Uzasadnienie**

*Pegylowany interferon  $\alpha$ -2a nie jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną w leczeniu czerwienicy prawdziwej. Dowody potwierdzające jego skuteczność w tej jednostce chorobowej pochodzą wyłącznie z badań klinicznych II fazy, serii przypadków i analiz retrospektywnych. Do chwili ukończenia badań III fazy z aktywnymi powszechnie stosowanymi komparatorami jego potencjalna przewaga nad leczeniem standardowym pozostaje nieustalona. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a nie są jednolite. Brak jest danych pozwalających potwierdzić efektywność kosztową interwencji. Leczenie pegylowanym interferonem  $\alpha$ -2a nie jest powszechnie finansowane ze środków publicznych w innych krajach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: D45, czerwienica prawdziwa.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

Czerwienica prawdziwa jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Etiologia jest nieznaną. Czerwienica prawdziwa występuje z częstością 2,3-2,8/100 000. Zachorowania występują najczęściej między 40 a 80 r.ż., średnio w wieku około 60 lat. Mniej niż 5% chorych jest w wieku poniżej 40 lat.



Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo i zostać wykryta przypadkiem. W pierwszej kolejności pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością, powiększeniem śledziony i wątroby. Pacjenci mogą odczuwać bóle i zawroty głowy, uporczywy świąd skóry, zwiększoną potliwość i osłabienie. W kolejnej fazie dochodzi do zwłóknienia szpiku, ciężkiej niedokrwistości, małopłytkowości, pojawienia się ognisk metaplastji szpikowej (hematopoezy pozaszpikowej) w śledzionie i wątrobie. U ~10% chorych dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę mieloblastyczną lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Przeżycie średnie pacjentów przekracza 10 lat. Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, natomiast w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie wskutek transformacji czerwienicy w ostrą białaczkę lub samoistne zwłóknienie szpiku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica.

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

### Pegylowany interferon $\alpha$ -2a

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, interferony

Kod ATC: L03A B11

Postać farmaceutyczna: produkt leczniczy Pegasys: roztwór do wstrzykiwań zawierający 135, 180, 270 lub 360 mikrogramów peginterferonu alfa-2a w 1 ml roztworu;

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 20.06.2002.

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

Zarejestrowane wskazania:

- przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B;
- przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne: Dacarbazinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Interferon alfa, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Melphalanum.

## **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 9 publikacji odnoszących się do 7 badań, oceniających skuteczność pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w populacji chorych z czerwienicą prawdziwą: 4 badania II fazy, 2 retrospektywne badania obserwacyjne oraz 1 opis serii przypadków. Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa wykorzystano dane z ChPL preparatu Pegasys.

Odnalezione dowody naukowe średniego/niskiego stopnia wiarygodności wskazują na skuteczność peg-int  $\alpha$ -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej. U dużej grupy pacjentów występuje odpowiedź na leczenie, a występujące działania niepożądane są najczęściej w 1-2 stopniu nasilenia.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Brak danych.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Oszacowania kosztów refundacji pegylowanego interferonu  $\alpha$ -1a w przedmiotowym wskazaniu dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z odnalezionymi badaniami (brak wnioskowanego wskazania wśród zarejestrowanych wskazań leku), ceny hurtowej brutto substancji

na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego i w stanowiskach eksperckich.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia wszystkich pacjentów z czerwienicą prawdziwą wyniósł ok. 6 mln PLN (2 mln PLN – 14 mln PLN). Zdaniem ekspertów ze względu na uciążliwość terapii będzie ona najprawdopodobniej stosowana tylko u chorych wysokiego ryzyka.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w czerwienicy prawdziwej, 5 z odnalezionych rekomendacji odnosiło się do stosowania pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu.

Pegylowany interferon  $\alpha$ -2a jest w nich wymieniany jako:

- jedna z kolejnych linii leczenia u pacjentów z czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną, podobnie jak zwykły interferon  $\alpha$ -2a, po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem;
- lek pierwszego rzutu, podobnie jak zwykły interferon  $\alpha$ -2a, u młodych (<60 lat) pacjentów z czerwienicą prawdziwą;
- interwencja, której zastosowanie w leczeniu czerwienicy prawdziwej może wpłynąć na zwiększenie stopnia przestrzegania w trakcie terapii zaleceń lekarskich przez pacjentów (compliance).

W jednej z rekomendacji wskazano, iż forma pegylowana interferonu jest co najmniej równie efektywna jak zwykły interferon, wywołując jednocześnie mniej działań niepożądanych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych pegylowanego interferonu alfa-2a we wskazaniu małopłytkowość wtórna.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Wyniki badań klinicznych II fazy sugerują potencjalną skuteczność pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a, przede wszystkim jako leku II lub III rzutu u ściśle wyselekcjonowanych chorych z czerwienicą prawdziwą opornych na dotychczasowe leczenie bądź nie tolerujących innych, standardowych interwencji. Do czasu ukazania się wyników badań randomizowanych III fazy, pozwalających ocenić rzeczywistą skuteczność terapii można rozważyć refundację leku w ściśle zdefiniowanej i monitorowanej populacji chorych, w ramach programu lekowego pozwalającego na monitorowanie skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej interwencji.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Pegylowany Interferon  $\alpha$ -2a, we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej , AOTM-OT-431-3/2014, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Warszawa, 2014-02-24

### STANOWISKO ODRĘBNE

do Opinii Rady Przejrzystości z dnia 24 lutego 2014 r. o projekcie programu „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Sosnowiec”

uznają za zasadne finansowanie ze środków publicznych programu zdrowotnego „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Sosnowiec” pod warunkiem przedstawienia danych dotyczących liczby potencjalnych beneficjentów programu i wykazania, że ich liczba uniemożliwia, w akceptowalnym czasie, objęcie ich rządowym programem zapłodnienia pozaustrojowego. Co do zasady, w celu uniknięcia podwójnego finansowania, w warunkach niedoboru świadczeń, uczestnictwo w programie rządowym powinno wykluczać udział w programie samorządowym.