BP.401.58.2020.MKZ

# Protokół nr 55/2020
# z posiedzenia Rady Przejrzystości
# w dniu 28 grudnia 2020 roku
# w formie wideokonferencji

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:02

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski
7. Tomasz Pasierski
8. Piotr Szymański
9. Anetta Undas
10. Artur Zaczyński

Przewodniczący przedstawił porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady.
2. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)".
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Prialt (zykonotyd) we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Enbrel (etanercept) we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyny typu 2 (ICD-10: D84.8).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuximab) we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST.

8. Przygotowanie opinii w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022".
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Synacthen /Synacthen Depot (tetracosactidum) we wskazaniach: padaczka lekooporna; padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa; padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta; zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie; zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego środków spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA Gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I.
11. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Piotr Szymański zgłosił konflikt interesów dotyczący leku Jakavi.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad 2.** Rada jednogłośnie (10 głosów „za") zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

**Ad 3.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje raport dot. leku Xtandi (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dotleczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska głos zabrali: Michał Myśliwiec, Maciej Karaszewski, Anetta Undas i Piotr Szymański.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji omówił najważniejsze kwestie z raportu w sprawie leku Prialt (RDTL) we wskazaniu: paraplegia spastyczna, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Piotr Szymański, Maciej Karaszewski i Anetta Undas.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie raportu w sprawie leku Enbrel (RDTL) we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyny typu 2, a propozycję opinii Rady przedstawił Piotr Szymański.

W dyskusji głos zabrali Michał Myśliwiec i Piotr Szymański.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 6** Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Erbitux (RDTL) we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie), a propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

W dyskusji uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Artur Zaczyński, Piotr Szymański i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji podsumował raport dot. leku Jakavi (RDTL) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) – leczenie pomostowe przed allo-HST, a propozycję opinii Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji i modyfikacji treści zaproponowanej opinii Rady głos zabrali: Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec i Piotr Szymański.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za", przy 1 wstrzymującym się (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 8.** Analityk Agencji omówił zaproponowane zmiany w zapisach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022" .

Rada wysłuchała dopuszczonych do udziału w posiedzeniu przedstawicieli pacjentów, którzy również odpowiadali na pytania Rady.

Propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

W dyskusji udział wzięli: Tomasz Pasierski, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Anetta Undas, Rafał Niżankowski oraz Dorota Kilańska.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za", przy 3 głosach „przeciw' (9 osób obecnych, Artur Zaczyński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 9.** Analityk Agencji podsumował raport dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Synacthen /Synacthen Depot (import docelowy) we wskazaniach: padaczka lekooporna; padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa; padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta; zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie; zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką, a propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anetta Undas.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 10.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dot. środków spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA Gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I, a propozycję stanowiska Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W dyskusji udział wzięli:

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za") uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 11.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:45.

# Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Xtandi (enzalutamidum), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, EAN: 05909991080938*
- *Xtandi (enzalutamidum), tabletki powlekane, 40 mg, 112 tabl., EAN: 05909991415242,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, pacjentom w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer, CRPC) bez przerzutów, w ramach wspólnej grupy limitowej dla wszystkich lutamidów i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem .*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2014 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 39/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 12 343 przypadki), a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4 440 zgonów). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn > 50 r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację to typ nowotworu, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów z wysokim ryzykiem przerzutów opisuje się jako brak dowodów na obecność przerzutów, utrzymywany kastracyjny poziom testosteronu oraz czas podwojenia PSA wynoszący poniżej 10 miesięcy.*

*Enzalutamid jest inhibitorem receptora androgenowego. Konkurencyjnie hamuje wiązanie androgenów z receptorem, translokację kompleksu receptora do jądra komórkowego i zależną od receptora transkrypcję. Leczenie inhibitorem receptora androgenowego zmniejsza proliferację komórek raka prostaty, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe. Aktualnie jest refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)" dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii z przerzutami albo dla pacjentów z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. Wnioskowane wskazanie dotyczy grupy pacjentów z opornym na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castrationresistant prostate cancer, CRPC) bez przerzutów.*

*<u>Dowody naukowe</u>*

*Nieprzerzutowy hormonowrażliwy, zaawansowany rak prostaty leczony jest deprywacją androgenową (ADT), w postaci zabiegu orchidektomii lub farmakoterapii agonistami/antagonistami gonadoliberyny takimi jak: goserelina, leuprorelina i tryptorelina, a także stosowany dla obniżenie stężenia testosteronu antagonista gonadoliberyny – degareliks. Powyższe formy terapii są refundowane ze środków publicznych.*

*Ocena efektywności enzalutamidu została przeprowadzona na podstawie podwójnie zaślepionego badania RCT III fazy (PROSPER). W grupie ENZ chorzy kontynuowali terapię ADT, natomiast w ramieniu komparatora do terapii ADT chorym podawano placebo (PLC).*

*Terapia z zastosowaniem enzalutamidu z ADT (ENZ+ADT) związana jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu (MFS, przeżycie wolne od przerzutów) w porównaniu z PLC+ADT (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu) (HR = 0,292 [0,241; 0,352], p<0,001; 36,6 vs 14,7 mies.). Częstość występowania przerzutów choroby lub zgonu bez oznak progresji radiograficznej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ENZ+ADT w porównaniu do PLC+ADT (23,5% vs 48,7%; OR = 0,32 [0,25; 0,41], NNT=4). Progresja radiograficzna (ogółem) wystąpiła u 20% pacjentów z grupy ENZ+ADT vs 47,9% z grupy PLC+ADT (istotna statycznie różnica między grupami: OR = 0,27 [0,21; 0,35]; NNT=4). Czas przeżycia całkowitego oceniano w ramach dwóch zaplanowanych analiz śródokresowych (brak istotnie statycznych różnic pomiędzy grupami) [Hussain 2018, EMA AR 2019] oraz w ramach analizy końcowej – dla populacji ogółem mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 67 miesięcy i 56,3 miesiąca (HR = 0,73 [0,61; 0,89]; p=0,001) [dane z publikacji Sternberg 2020]. W czasie 48 miesięcy obserwacji [Sternberg 2020] zgony ogółem odnotowano u 30,9% chorych stosujących ENZ i u 38% chorych w grupie kontrolnej (OR=0,73 [0,58; 0,92]; NNT=15]. W grupie ENZ+ADT*

*wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji PSA w porównaniu grupy PLC+ADT. Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wyniosła 37,2 miesiąca w grupie badanej w porównaniu z 3,9 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,07 [0,05; 0,08]; p<0,001). Odsetek chorych z progresją PSA był znamiennie statystycznie niższy w grupie ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT (odpowiednio 22,3% vs 69,2%; OR=0,13 [0,10; 0,16]; NNT=3). Odpowiedź PSA definiowana jako zmniejszenie stężenia początkowego PSA o ≥50%, ≥90% lub do poziomu niewykrywalnego występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Odsetek chorych, u których po raz pierwszy zastosowano nowe leczenie przeciwnowotworowe oraz chemioterapię cytotoksyczną był istotnie statystycznie niższy w grupie badanej niż kontrolnej – zarówno w pierwszej (15,2% vs 48,3%; OR=0,19 [0,15; 0,25]; NNT=4), jak i drugiej analizie śródokresowej (24,8% vs 61,1%, OR=0,21 [0,17; 0,27]; NNT=3).*

*Wyniki skuteczności enzalutamidu były porównywalne z wynikami badań skuteczności dwóch pozostałych lutamidów: w badaniu ARAMIS – oceniano darolutamid, a w SPARNTAN – apalutamid. Stosowanie lutamidów jest zalecane w większości wytycznych klinicznych, dotyczących terapii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.*

*<u>Problem ekonomiczny</u>*

*Cena leku, , nadal jest bardzo wysoka. . Objęcie wspólna grupą limitową analogicznych do enzalutamidu: duralutamidu i apalutamidu, zwiększyłoby konkurencję cenowa pomiędzy tymi preparatami i obniżyłoby koszty terapii.*

*<u>Główne argumenty decyzji</u>*

1. *Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi enzalutamidu.*
2. *Dowody naukowe wskazują na skuteczność enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu.*
3. *Lek jest skuteczny, ale bardzo drogi, co powoduje, że . W przypadku leczenia chorych bez przerzutów, wspólna grup limitowa powinna obejmować wszystkie lutamidy dostępne w tym wskazaniu.*

*<u>Uwaga Rady</u>*

*Rada zwraca uwagę, że w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego", w ramach wspólnej grupy limitowej, powinny się znaleźć wszystkie lutamidy.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.43.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leków Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: »Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)«", data ukończenia: 16.12.2020 r.

# KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

# Opinia Rady Przejrzystości nr 350/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Prialt (zykonotyd) we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Prialt (zykonotyd), roztwór do infuzji 100 µg/ml, we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1), pod warunkiem stosowania u pacjentów z silnym przewlekłym bólem wymagającym znieczulenia dooponowego.*

**Uzasadnienie**

*Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek*

*Termin paraplegia spastyczna używany jest m.in. do określenia stwierdzanego klinicznie zespołu objawów spastycznego porażenia obu kończyn dolnych, będącego wynikiem uszkodzenia dróg piramidowych.*

*Wniosek dotyczy pacjenta po złamaniu kręgosłupa w odcinku piersiowym, u którego wystąpiła paraplegia spastyczna. Następnie rozwinął się u niego zespół bólowy o charakterze mieszanym odcinka piersiowego kręgosłupa oraz kończyn dolnych. U pacjenta stosowano wielokierunkowe leczenie przeciwbólowe, z nieznaczną poprawą. Przyjmował on duże dawki leków opioidowych (metadon, fentanyl), które przynosiły częściową ulgę, lecz ze względu na liczne działania niepożądane utrudniały lub wręcz uniemożliwiały funkcjonowanie w sferze społeczno-zawodowej. Obecnie pacjent otrzymuje dooponowo, za pośrednictwem implantowanej programowalnej pompy, lek Prialt, który należy uzupełniać co 21 dni. Od czasu rozpoczęcia podaży tego leku zaobserwowano redukcję dolegliwości bólowych. Uzyskane dzięki temu ograniczenie stosowania leków opioidowych przyczyniło się do bardzo istotnej poprawy w zakresie codziennego funkcjonowania oraz możliwości wykonywania pracy zawodowej.*

*W opinii Konsultanta Wojewódzkiego, ze względu na dobry wynik leczenia z zastosowaniem leku Prialt, jako najbardziej optymalnego sposobu leczenia, zaleca się kontynuowanie tego leczenia.*

*<u>Skuteczność kliniczna i praktyczna</u>*

*Zykonotyd jest syntetycznym analogiem omega-konopeptydu, obecnym w jadzie ślimaka morskiego z gatunku Conus magus. Substancja ta hamuje uwalnianie neurotransmiterów, a tym samym przekazywanie sygnałów bólu przez rdzeń kręgowy. Produkt leczniczy Prialt jest wskazany w leczeniu silnego przewlekłego bólu u dorosłych wymagających znieczulenia dooponowego.*

*Odnaleziono opis dwóch przypadków leczenia zykonotydem u pacjentów ze spastycznością po urazie rdzenia kręgowego (Ridgeway 2000). Pierwszy z nich dotyczy pacjentki z porażeniem czterokończynowym i ciężką spastycznością. Po dobie od rozpoczęcia podawania zykonotydu pacjentka była wolna od bólu i skurczu z całkowitą arefleksją. W następnych dniach powróciła łagodna spastyczność, która ustąpiła po stopniowym zwiększeniu dawki. Opis tego przypadku obejmuje 9 miesięcy leczenia. Drugi przypadek dotyczy pacjentki z paraplegią, przy spastyczności i bólu w natężeniu umiarkowanym do ciężkiego. Początkowo uzyskano redukcję skurczów do poziomu łagodnego z możliwością całkowitego wyprostowania nóg oraz istotne obniżenie bólu. W kolejnych dniach, mimo zwiększania dawki zykonotydu, zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe gwałtownie wzrosło, a u pacjentki wystąpiły działania niepożądane. Z tego powodu pacjentkę wycofano z leczenia zykonotydem.*

*Szerszej populacji niż wnioskowana, obejmującej leczenie przewlekłego bólu o etiologii nienowotworowej (w tym bólu pourazowego), dotyczą dwa randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne, z pierwszorzędowym punktem końcowym w postaci zmiany punktacji w skali VASPI (Visual Analog Scale of Pain Intensity). W badaniu 96-002 (Wallace 2006) pacjenci leczeni zykonotydem mieli statystycznie istotną większą poprawę (p≤0,001) punktacji w skali VASPI niż pacjenci w grupie placebo: 31,2% (95% CI: 24,6-37,9) vs 6,0% (95% CI: 0,0-11,9%). Również publikacja Rauck 2006 wskazuje, że pacjenci leczeni zykonotydem mieli statystycznie większą poprawę punktacji w skali VASPI niż pacjenci w grupie placebo po trzech tygodniach leczenia (14,7% vs 7,2%, p=0,036) oraz po tygodniu leczenia (16,6% vs 5,0%, p=0,0026), natomiast w drugim tygodniu leczenia poprawa nie była statystycznie istotnie większa (13,8% vs 8,2%, p=0,12).*

*Wytyczne PACC 2017, będące konsensusem interdyscyplinarnego zespołu ekspertów, dotyczące dooponowego leczenia bólu, wskazują w I linii na leczenie zykonotydem lub morfiną. Jeśli pacjent reaguje na leczenie morfiną lub zykonotydem w monoterapii, rekomenduje się ich stosowanie, a na terapie fentanylem lub leczenie skojarzone wskazano dopiero w przypadku, gdy pacjent nie reaguje na leczenie monoterapią w pierwszej linii.*

*Bezpieczeństwo stosowania*

*Przedstawione w ChPL podsumowanie profilu bezpieczeństwa, oparte na ocenie w grupie ponad 1400 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych bólu ostrego i przewlekłego, wskazuje, że do najczęstszych reakcji niepożądanych należały: zawroty głowy, nudności, oczopląs, stan splątania, zaburzenia chodu, zaburzenia pamięci, niewyraźne widzenie, bóle głowy, osłabienie, wymioty i senność. Większość reakcji niepożądanych na lek miała przebieg lekki do umiarkowanego i z czasem ustępowała.*

*Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

*Leczenie zespołu bólowego opisanego u pacjenta, którego dotyczy wniosek, wpisuje się we wskazanie rejestracyjne leku Prialt. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka jego stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Można zatem wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.*

*Konkurencyjność cenowa*

*Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt wnioskowanej terapii jest wysoki.*

*Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców*

*Nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.*

*Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

*Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne można stwierdzić, że w sytuacji klinicznej pacjenta, którego dotyczy wniosek, dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej.*

*Główne przesłanki decyzji*

*Uwzględniając wytyczne kliniczne, zgodność stanu klinicznego z rejestracją dokonaną przez EMA, dotychczasowe pozytywne efekty leczenia pacjenta, pozytywną opinię Konsultanta Wojewódzkiego oraz dostępne dowody, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Prialt ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.163.2020 „Prialt (zykonotyd) we wskazaniu: paraplegia spastyczna (ICD-10: G82.1)", data ukończenia: 23.12.2020 r.

# Opinia Rady Przejrzystości nr 351/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Enbrel (etanercept) we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyny typu 2 (ICD-10 D84.8)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Enbrel (etanercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ampułki, 25 mg, we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyny typu 2 (ICD-10 D84.8), w populacji pediatrycznej.*

**Uzasadnienie**

*Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek*

*Niedobór deaminazy adenozynowej typu 2 (DADA2) jest ultrarzadką chorobą autosomalną recesywną wynikającą z mutacji utraty funkcji w ADA2, nazywany genem CECR1 (region chromosomu kociego oka). Jej obraz kliniczny i wiek zachorowania różnią się znacznie nawet u powiązanych pacjentów, a najpoważniejsze objawy obejmują m.in.: aplazję szpiku, neutropenię, choroby wątroby i zaburzenia neurologiczne. Rozpatrywany wniosek dotyczy pacjenta pediatrycznego z udarem mózgowym, u którego w wyniku badania genetycznego rozpoznano na poziomie pewnym deficyt deaminazy adenozyny typu 2 (DADA2), uznany za przyczynę przebytego udaru w mechanizmie autozapalenia drobnych naczyń.*

*Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym. Ocena skuteczności opiera się na opisie pojedynczego przypadku 9,5-letniego chłopca ze zdiagnozowanym DADA2, w którym z powodzeniem stosowano etanercept. Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, do których etanercept należy.*

*Bezpieczeństwo stosowania*

*Antagoniści TNF, w tym etanercept, hamują układ immunologiczny. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel i obejmują m.in. zgony oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę.*

*Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

*Brak dostatecznych danych, aby jednoznacznie ocenić relację korzyści do ryzyka stosowania leku w tak rzadkiej jednostce chorobowej.*

*Konkurencyjność cenowa*

*Dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, ale jej koszt stosowania w chorobie ultrarzadkiej jest akceptowalny.*

*Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców*

*Lek nie jest refundowany w chorobach autozapalnych. Niedobór deaminazy adenozynowej typu 2 (DADA2) jednak jest chorobą ultrarzadką, a koszt stosowania etanerceptu u pojedynczego pacjenta jest względnie niski.*

*Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

*Dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej.*

*Uwagi Rady*

*Rada uważa, że powinien być stosowany najtańszy preparat etanerceptu.*

*Stosowanie etanerceptu w wymienionym wskazaniu należy rozpatrywać mając na uwadze ultrarzadki charakter choroby. Rada wyrażając pozytywną opinię dla etanerceptu zauważa jednocześnie, że czas jego stosowania może być dłuższy od przewidzianego dla trybu RDTL.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.164.2020 „Enbrel (etanercept) we wskazaniu deficyt deaminazy adenozyny typu 2 (ICD-10 D84.8)", data ukończenia: 21.12.2020 r.

# Opinia Rady Przejrzystości nr 352/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuximab) we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuximab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 63 fiolki po 20 ml, we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18).*

**Uzasadnienie**

*Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek*

*Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej). Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (C18) wynosiła w 2010 roku 9100, z czego u mężczyzn prawie 4 800 i ponad 4 300 u kobiet.*

*5.01.2018 r. wykonano resekcję przednią odbytnicy i esicy, śródoperacyjnie stwierdzono zmiany wtórne w wątrobie - I linia leczenia (16.02.2018 r.-19.08.2019 r.): 32 cykle CETUXIMAB (500 mg/m2 ) + FOLFIRI1 : PD zmian wtórnych w wątrobie; - II linia leczenia (09.09.2019 r.-18.06.2020 r.): 12 cykli BEWACIZUMAB + FOLFOX 42 : PD zmian wtórnych w wątrobie; - III linia leczenia (16.07.2020 r.-15.09.2020 r.): 2 cykle TRIFLURYDYNA z TIPIRACYLEM (Lonsurf).: PD zmian wtórnych w wątrobie.*

*Do wniosku dołączono również opinię konsultant wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, w której wskazano na zasadność wniosku oraz podano następujące uzasadnienie: „W świetle obecnej wiedzy medycznej, uwzględniając stan kliniczny Pacjentki oraz przebytą dotychczas diagnostykę i leczenie, zastosowanie terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Cetuximab jest najbardziej optymalne”.*

*<u>Skuteczność kliniczna i praktyczna</u>*

*W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia. Z tego powodu włączone zostały inne publikacje będące opisami przypadków (Elsoueidi 2014, Grigorean 2014, Seki 2011, Shitara 2009), a także jeden list do redakcji, który stanowi opis serii przypadków (Shitara 2010). Wskazują one na zastosowanie cetuksymabu z pozytywnym efektem klinicznym wpływającym na OS.*

*Wytyczne europejskie (ESMO 2016) wskazują jedynie na opcje terapeutyczne w ramach III linii leczenia. Natomiast w polskich wytycznych (PTOK 2020), na podstawie badania III fazy - EPIC, wskazano, że w grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekanem i oksaliplatyną, monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (różnica w medianach 4,7 miesiąca) i poprawę jakości życia (I,A).*

*<u>Bezpieczeństwo stosowania</u>*

*Według ChPL Erbitux do bardzo często (≥1/10) występujących działań niepożądanych należą: hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ASPAT , ALAT , fosfataza zasadowa), reakcje skórne łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie.*

*<u>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</u>*

*Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Erbitux. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA i została ona oceniona jako pozytywna.*

*<u>Konkurencyjność cenowa</u>*

*Koszt 3-miesięcznej terapii (dawkowanie: 900 mg w pojedynczym podaniu co 14 dni), zgodnie z wnioskiem załączonym do zleceń MZ wynosi [redacted] PLN (brutto). Ten sam koszt, oszacowany na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 50 652,63 PLN (brutto).*

*<u>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</u>*

*Ze względu na brak danych, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem esicy CSIV ze zmianami wtórnymi w wątrobie, u których terapia cetuksymabem stanowiłaby IV linię leczenia.*

*<u>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u>*

*Biorąc pod uwagę, że w populacji docelowej monoterapia cetuksymabem stanowiłaby IV linię leczenia, a odnalezione wytyczne nie odnoszą się do postępowania po niepowodzeniu III linii leczenia, można stwierdzić, że nie ma technologii alternatywnej dla ocenianej.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.160.2020 „Erbitux (cetuxymab) we wskazaniu: rak esicy CSIV (zmiany wtórne w wątrobie) (ICD-10: C18)", data ukończenia: 23 grudnia 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

*Dane zakreślone* ***kolorem czarnym*** *stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Merck Europe B.V.*

***Zakres wyłączenia jawności****: dane objęte oświadczeniem Merck Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności****: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).*

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

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności****: Merck Europe B.V.*

# Opinia Rady Przejrzystości nr 353/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) leczenie pomostowe przed allo - HST

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki 20 mg, we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo - HST.*

**Uzasadnienie**

*Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek*

*Włóknienie szpiku, czyli mielofibroza (MF, Myelofibrosis) pierwotna powstaje z nieznanej przyczyny, prowadzi do upośledzenia wytwarzania elementów morfotycznych krwi w szpiku, co wywołuje powiększenie śledziony, która próbuje przejąć funkcję krwiotworzenia. Choroba często prowadzi do niedokrwistości, rzadziej do ostrej białaczki szpikowej oraz przedwczesnego zgonu.*

*Ruksolitynibem (Jakavi) ma być leczony pacjent z rozpoznanym w 2019 r. samoistnym włóknieniem szpiku JAK2(-), CALR+, TET2+. W czerwcu 2019 r. rozpoczęto leczenie ruksolitynibem, w ramach programu lekowego NFZ, ale nie uzyskano efektu redukcji śledziony i w styczniu 2020 r. lek został odstawiony. Zastosowano hydroksymocznik HU i peg INF alfa 45 mcg oraz 90 mcg. Ze względu na młody wiek pacjenta planowane jest wykonanie allotransplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego (hematopoietic cell transplantation – HCT). Wg konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, optymalnym leczeniem pomostowym przed allo-HCT jest zastosowanie ruksolitynibu, gdyż poprawia on wyniki allo-HCT. Od maja 2019 r. pacjent, z powodu przebytej zakrzepicy żyły wrotnej, otrzymywał Neoparin w dawce 100 mg rano + 80 mg wieczorem. Od 06.2019 r. pacjent otrzymuje Encorton 20 mg rano, aktualnie zalecono zwiększenie dawki do 30 mg/d (od 03.09.2019 r.). Niedawno przetoczono mu 2j KKCz podczas*

*hospitalizacji w Słupsku. Pacjenta nie można włączyć do Programu Lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD10: D47.1)", ponieważ nie spełnia kryteriów kwalifikacji (brak powiększenia śledziony).*

*Pomimo standardowego leczenia, pacjent wymagał zwiększenia dawkowania enkortonu do 30 mg/d oraz musiał mieć przetaczaną krew, co wskazuje na małą skuteczność terapii. Śledziona uległa zmniejszeniu, co mogło być opóźnionym skutkiem stosowania ruksolitynibu. Można przypuszczać, że zastosowanie Jakavi może być wskazaną opcją terapeutyczną przed allo-HST.*

*<u>Skuteczność kliniczna i praktyczna</u>*

*Brak jest badań randomizowanych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, bez powiększenia śledziony, którzy kwalifikują się do allo HCT. Odnaleziono jednak opisy serii przypadków, w których część pacjentów nie miała powiększonej śledziony (lub powiększenie śledziony nie było kryterium włączenia), które wskazują na możliwe korzyści z zastosowania Jakavi w leczeniu pomostowym u chorych z mielofibrozą bez powiększenia śledziony.*

*W kilku badaniach efektywność ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy była podobna u pacjentów z powiększeniem śledziony i brakiem powiększenia tego narządu (Salit 2019, Gupta 2019, Shahnaz 2018, Kröger 2018). W badaniu JUMP w grupie pacjentów bez powiększenia śledziony zaobserwowano poprawę jakości życia w skali FACT-Lym TS i FACIT-Fatigue (odpowiednio 110,4 i 31,7), podobnie jak u pacjentów z powiększoną śledzioną (odpowiednio 117,0 i 32,7). W badaniu Jaekel 2014, u wszystkich 3 pacjentów bez powiększenia śledziony obserwowano dobrą odpowiedź na leczenie ruksolitynibem przed allo-HCT oraz remisję choroby.*

*<u>Bezpieczeństwo stosowania</u>*

*Zgodnie z ChPL, do bardzo często (≥1/10) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Jakavi (ruksolitynib) u pacjentów z PV i u pacjentów z MF należą: zapalenie płuc i zakażenia układu moczowego, półpasiec, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, krwawienia (w tym śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego), przyrost masy ciała, bóle i zawroty głowy, zwiększenie aktywności lipazy, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej oraz nadciśnienie.*

*<u>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</u>*

*Lek Jakavi jest zarejestrowany w „leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną". Zgodnie*

*z raportem EMA, korzyści ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z MF przeważają nad ryzykiem.*

*<u>Konkurencyjność cenowa</u>*

*Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta produktem Jakavi wynosi [redacted] PLN (netto) / [redacted] PLN (brutto). Koszt ten na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ wynosi 58 921,77 PLN (brutto).*

*<u>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</u>*

*Ze względu na brak danych, niemożliwe jest oszacowanie wielkości populacji docelowej.*

*<u>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u>*

*Nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.161.2020 „Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) leczenie pomostowe przed allo - HST", data ukończenia: 22.12.2020 r.

# KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone* ***kolorem czarnym*** *stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców* Novartis Europharm Limited.

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

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

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności****: Novartis Europharm Limited.*

# Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022”

*Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje zmiany w programie polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022”, z uwagi na brak przeprowadzenia analizy skutków ekonomicznych dla wydatków płatnika publicznego w zakresie terapii SMA.*

**Uzasadnienie**

*Proponowana zmiana dotyczy wprowadzenia do badań przesiewowych noworodków testów, pozwalających na wczesne wykrycie bezobjawowych przypadków rdzeniowego zaniku mięśni. Oznaczałoby to dodanie do panelu wykonywanych badań testów PCR.*

*Główną korzyścią jest to, że badania przesiewowe umożliwiają leczenie dzieci, zanim pojawią się objawy. Ma to stanowić korzyść zdrowotną w porównaniu z obecną sytuacją. Dzieci z SMA są obecnie diagnozowane i leczone po wystąpieniu objawów i nieodwracalnych uszkodzeniach układu nerwowego. Badania przesiewowe w kierunku SMA mają również wady. Najbardziej znaczącą jest to, że zostanie wykryta grupa dzieci, u których nie będzie jasne, czy leczenie jest potrzebne. Chociaż osoby te nie mają funkcjonalnego genu SMN1 to mają stosunkowo wiele kopii SMN2. Część tych dzieci pozostanie wolna od objawów do późnego wieku, a nawet prawdopodobnie na stałe.*

*Wprowadzenie badań przesiewowych istotnie zwiększy liczbę pacjentów, których należy poddać leczeniu. Lek o istotnym znaczeniu u tych chorych to szczególnie drogi nusinersen.*

*Rekomendacje brytyjskie UK NSC z 2018 r. nie zalecają wprowadzania krajowego programu badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni u nosicieli lub noworodków, wskazując na niedostateczną bazę dowodową. W szczególności na brak dostatecznych dowodów długoterminowej skuteczność leczenia nusinersenem dzieci bezobjawowych.*

*Kluczową wątpliwość dotyczącą wprowadzenia przesiewu jest kwestia kosztów prowadzenia terapii, wynikającej z wcześniejszych rozpoznań. Analizując opłacalność stosowania testów przesiewowych i leczenia SMA w Stanach Zjednoczonych, Chen w publikacji z 2020 wskazuje, że w porównaniu ze strategią polegającą na rozpoznawaniu klinicznym i stosowaniu leku, testowanie przesiewowe noworodków, połączone ze stosowaniem leku lub terapii genowej nie jest efektywne kosztowo.*

*W badaniu Ali Jalali i współpracowników z 2020 r. podkreślono, że opłacalność stosowania nusinersenu wraz z badaniem przesiewowym przy społecznym progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 000 USD/każdy zaoszczędzony rok życia (LY) wolny od zdarzeń, wymaga, by cena leku wynosiła 23 361 USD/dawkę, czyli mniej niż 1/5 ceny aktualnej (125 000 USD).*

*Projekt nie zawiera analizy konsekwencji ekonomicznych, związanych ze zwiększeniem częstości stosowania terapii SMA. Podaje jedynie niewystarczające kalkulacje dotyczące samego przesiewu, w których zawarte są także wyliczenia budzące wątpliwości. Na przykład błędnie wyliczono łączny koszt badań w kierunku SMA w 2021 r. Przy przyjętym koszcie jednostkowym (10,83 zł) oraz liczbie planowanych badań (141 tys.), łączny koszt powinien wynosić 1 527 030 zł, a nie jak wskazał wnioskodawca 1 280 200 zł. Podobne, nieścisłości występują w przypadku analizy badania przesiewowego w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (wartość prawidłowa: 3 263 400 zł, wartość podana przez wnioskodawcę: 3 632 000 zł) oraz badania przesiewowego w kierunku deficytu biotynidazy (wartość prawidłowa: 1 280 200 zł, wartość podana przez wnioskodawcę: 1 527 030 zł). W projekcie nie określono kosztu całkowitego dla kategorii badania przesiewowego w kierunku SMA. Określono natomiast koszt zbiorczy całego programu (w 2021 r. – 40 901 280 zł oraz 2022 r. – 45 059 360 zł). Należy podkreślić, że koszty, w porównaniu do wyjściowej wersji PPZ, wzrosły (szczególnie w 2022 r. – różnica wynosząca ok. 5 mln zł), mimo obniżenia prognozy liczby dzieci przebadanych w ramach programu (na skutek obserwowanego trendu spadkowego liczby urodzeń). Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych informacji kosztowych oraz analizy efektywności kosztowej, zatem nie było możliwe pełne zweryfikowanie założeń budżetu.*

*<u>Główne argumenty decyzji</u>*

*W przesłanym przez Ministerstwo Zdrowia dokumencie znajduje się opis problemu zdrowotnego, danych epidemiologicznych, obecnego postępowania i kosztów programu przesiewowego. Brak natomiast jakiejkolwiek analizy konsekwencji klinicznych i ekonomicznych wprowadzenia skriningu SMA. Z uwagi na bardzo wysokie koszty leków stosowanych w leczeniu SMA, konieczna jest, w przypadku akceptowania wprowadzenia testów przesiewowych, świadomość pełnych konsekwencji finansowych takiej decyzji, a nie jedynie kosztów testowania, stanowiących niewielką część kosztów całkowitych. Brak jest*

*też analizy możliwych do uzyskania lat życia i opłacalności w postaci oszacowania kosztów LYG.*

*Projekt wymaga uzupełnienia o dane dotyczące skuteczności interwencji u osób bezobjawowych, zidentyfikowanych w trakcie prowadzonych pilotażowych programów przesiewowych.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem raportu nr: OT.440.2.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu polityki zdrowotnej pn. „Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022", data ukończenia: grudzień 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wyżej wskazanych;

1. Opinie przedstawicieli pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

# Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) w wielu wskazaniach

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych:*

- *Synacthen (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml,*
- *Synacthen Depot (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 1 mg/ml,*

*we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką, u pacjentów pediatrycznych.*

**Uzasadnienie**

*<u>Problem decyzyjny</u>*

*Padaczkę lekooporną występującą w Polsce u około 120 tysięcy chorych (20-30% wszystkich chorych na padaczkę), w większości poniżej 16 roku życia, rozpoznaje się po niepowodzeniu 2 kolejnych prób leczenia farmakologicznego w postaci w monoterapii lub terapii dodanej, gdy leki są właściwie dobrane, dawkowane oraz dobrze tolerowane. Najczęstszym rodzajem encefalopatii przebiegającej z napadami padaczkowymi jest zespół Westa, ujawniający się zwykle miedzy 3 a 7 miesiącem życia. Rokowanie u dzieci z padaczką lekooporną jest złe w odniesieniu do rozwoju intelektualnego, ogólnej sprawności i trwałego ustąpienia napadów.*

*Tetrakozaktyd jest syntetycznym hormonem adrenokortykotropowym (ACTH), analogiem ludzkiej kortykotropiny, stosowanym m.in. w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci.*

*W 2017 roku wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2017 i 119/2017 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 66/2017 (nr w BIP AOTMiT: 139/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego tetrakozaktydu we wskazaniu padaczka lekooporna. W piśmie zlecającym nr PLD.45340.3077.2020.KW z dnia 13.11.2020 r. wskazano, że zlecenie dotyczy populacji pediatrycznej.*

*Dowody naukowe*

*Wiarygodne dane na temat przydatności tetrakozaktydu dotyczą jedynie zespołu Westa. W okresie od października 2017 roku korzyści ze stosowania tetrakozaktydu w tej chorobie dokumentuje przegląd systematyczny 6 badań RCT z metaanalizą (Li 2020) obejmujący w sumie 616 pacjentów, w którym wykazano, że prednizolon/prednizon w porównaniu z ACTH/tetrakozaktydem są równie skuteczne w ocenie klinicznej (ustąpienie napadów w 14 dniu od rozpoczęcia terapii, RR 1,19 [95%CI 0,74; 1,92] ; ustąpienie napadów od 14 dnia do 6 miesięcy, RR 1,02 [95%CI 0,63; 1,65]) i ocenie aktywności elektrycznej mózgu (ustąpienie hipsarytmii w EEG, RR 1,14 [95% CI 0,71; 1,81]) oraz mają podobne akceptowalne ryzyko działań niepożądanych. Badanie jednoośrodkowe Dressler 2019, porównujące dietę ketogeniczną z syntetycznym ACTH u niemowląt z zespołem Westa (n=101) wykazało w części z randomizacją, że w ciągu 28 dni obserwacji u 62% i 69% dzieci, odpowiednio, obserwowano remisję w ocenie elektroklinicznej po odpowiednio 13,5 i 10 dniach od rozpoczęcia terapii, a nawrót choroby na końcu obserwacji nastąpił odpowiednio u 40% i 36% chorych. Badanie wielośrodkowe RCT metodą próby otwartej ICISS (O'Callaghan 2018), w którym porównywano prednizolon lub tetrakozaktyd w postaci depot (i.m. 0,5 mg co drugi dzień przez 2 tygodnie) z leczeniem skojarzonym: wigabatryna + terapia hormonalna u niemowląt z zespołem Westa (n=377) w wieku od 2 do 14 miesięcy, nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenianych punktach końcowych, w tym w zakresie występowania napadów zgięciowych, jakichkolwiek innych napadów padaczkowych w 18 miesiącu oraz w rozwoju w wieku 18 miesięcy mierzonego wg skali VABS.*

*Z punktu widzenia bezpieczeństwa należy odnotować badanie prospektywne Kutluk 2020, w którym u 18 niemowląt w wieku poniżej 24 miesięcy z zespołem Westa wykazano, że stosowanie Synacthenu Depot (18 dawek po 0,5 mg/kg m.c. < 10 kg; 1 mg/ kg m.c. > 10 kg masy ciała) w ciągu dwóch miesięcy wiąże się z łagodnym przerostem mięśnia sercowego, głównie przegrody, nie powodując istotnych klinicznie arytmii ani istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.*

*Co do skuteczności tetrakozaktydu w leczeniu padaczek opornych na leczenie, rzadkich zespołów Lennoxa-Gastauta oraz Landaua-Kleffnera nie znaleziono w piśmiennictwie nowych badań w porównaniu z analizą Agencji z 2017 roku, opartą w większości na badaniach prowadzonych w grupach do 30 chorych. Haberlandt 2010 wykazał, że stosowanie ACTH/tetrakozaktydu wiąże się z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie u odpowiednio 28,6% i 50% pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta, a ustąpienie pełne napadów padaczkowych obserwowano u 64%. W badaniu Kramer 2006 stwierdzono częściową poprawę u 94% pacjentów z zespołem Landaua-Kleffnera leczonych tetrakozaktydem. Inutsuka 2006 przedstawił doniesienie pokazujące poprawę kliniczną u 1 z 4 pacjentów z padaczkami, w tym z zespołem Landaua-Kleffnera.*

*Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania tetrakozaktydu w leczeniu pacjentów z zespołem Kinsbourne'a.*

*Działania niepożądane tetrakozaktydu obejmują reakcje alergiczne (<0,1% leczonych) oraz szereg efektów ubocznych typowych dla stosowania ACTH lub kortykosteroidów, w tym przyrost masy ciała, drażliwość, nadciśnienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy zespołu Cushinga, skłonność do zakażeń, hipokalemia itp. Ciężkie zdarzenia niepożądane głównie zabrzenia gospodarki wodno-elektrolitowej występowały rzadko (u 2-3% leczonych).*

*Tetrakozaktyd jest wymieniany jako opcja terapeutyczna pierwszego wyboru u chorych pediatrycznych i młodych z zespołem Westa w wytycznych szkockich SIGN z 2018 roku oraz brytyjskich NICE z 2020 roku. ACTH jest zalecane w leczeniu zespołu Westa w wytycznych belgijskich (BGE 2020) z 2020 r. oraz włoskich z 2017 r. (WGE 2017). Wytyczne, które opublikowano po 2017 roku są zgodne z tymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji z 2017 roku, podtrzymując mocną pozycję ACTH (w tym tetrakozaktydu) w leczeniu zespołu Westa i nie wymieniając tego leku w odniesieniu do leczenia innych wskazań wymienionych w zleceniu.*

*Nie uzyskano opinii polskich ekspertów klinicznych.*

*<u>Problem ekonomiczny</u>*

*Ministerstwo Zdrowia przedstawiło dane dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych Synacthen i Synacthen Depot w analizowanych wskazaniach z 2019 roku, z których wynika, że refundowano ten lek na podstawie 61 wniosków, w tym 41 dla chorych na padaczkę lekooporną, 12 dla chorych na zespół Westa, 3 dla pacjentów z zespołem Landaua-Kleffnera oraz 4 dla pacjenta z zespołem Kinsbourne'a. Łączny koszt refundacji w ocenianych wskazaniach w roku 2019 wyniósł: Synacthen Depot (1 mg/ml): 26 914,99 PLN i Synacthen (0,25 mg/ml): 234,12 PLN. Łącznie refundacja tych 2 produktów leczniczych wynosiła 27 149,11 PLN.*

*<u>Główne argumenty decyzji</u>*

*Rzadkie przypadki padaczki lekoopornej, występujące u chorych pediatrycznych są leczone od dawna z zastosowaniem produktów leczniczych Synacthen i Synacthen Depot, a skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii są zadawalające. Terapia jest efektywna kosztowo. Najmocniejsze dane przemawiają za stosowaniem tych preparatów w zespole Westa. Wobec wagi problemu klinicznego, mimo ograniczeń nielicznych dostępnych badań nad zastosowaniem tych preparatów w ocenianych wskazaniach innych niż zespół Westa, dalsze refundowanie produktów leczniczych Synacthen i Synacthen Depot jest w opinii Rady zasadne.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.23.2020 „Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa - Gastauta, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką", data ukończenia: 23 grudnia 2020 r.

# Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:*

- *GA gel, proszek, saszetka á 24g,*
- *GA 1 Anamix Infant, proszek, puszka á 400 g,*
- *GA 1 Anamix Junior, proszek, saszetki á 18 g,*
- *GA Express 15, proszek, saszetki á 25 g,*
- *Milupa GA 2 Prima, proszek, puszka á 500 g,*

*we wskazaniu: acyduria glutarowa typu I.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Acyduria glutarowa typu I (ang. glutaric acidemia type-1, GA I), ICD-10 E71.3, zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie, należącym do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowiu oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy. Częstość występowania acydurii glutarowej typu I szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000, ale nie odnaleziono danych dotyczących Polski. U 75% chorych na GA I w wieku niemowlęcym obserwuje się makrocefalię, zanik czołowo-ciemieniowy, destrukcję prążkową. U dzieci występuje hipotonia oraz drażliwość. U niektórych osób objawy nie występują. W przypadku dzieci niezdiagnozowanych, pierwszy przełom encefalopatyczny występuje pomiędzy 3. a 36. miesiącem życia i zazwyczaj jest związany z gorączką, przebytym szczepieniem lub zabiegiem chirurgicznym. Przełom encefalopatyczny charakteryzuje się hipotonią, utratą zdolności motorycznych i drgawkami, które powodują obustronne uszkodzenia prążkowia z ciężką wtórną dystonią, a czasem*

*z krwotokiem podtwardówkowym i siatkówkowym. Acyduria glutarowa typu I może w niektórych przypadkach prowadzić do hipoglikemii i kwasicy. Przełomy encefalopatyczne mijają u dzieci powyżej 6. roku życia, u których stosuje się odpowiednie leczenie. Choroba może mieć późny lub skryty początek. Terapia osób chorych obejmuje obecnie stosowanie diety o niskiej zawartości lizyny i tryptofanu (ograniczenie prekursorów kwasu glutarowego) oraz suplementację karnityną. W leczeniu acydurii glutarowej typu I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną i dieta z ograniczeniem lizyny. Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów.*

*<u>Dowody naukowe</u>*

*W 4 z 5 dokumentów wytycznych (Boy 2016, BIMDG 2013, NHS NIHR 2012, Kölker 2011 poza Orphanet 2013) w terapii acydurii glutarowej typu 1 rekomendowane jest stosowanie mieszanek aminokwasowych niezawierających w składzie lizyny i/lub tryptofanu oraz stosowanie diety eliminującej lizynę i tryptofan z jednoczesną suplementacją mikro i makroelementów. W brytyjskim dokumencie NHS NIHR 2012 jako produkty stosowane w analizowanym wskazaniu wymieniono GA gel, GA Anamix Infant, XLys Low Try Maxamaid, XLys Try Glutaridon. Poza rekomendacją Kölker 2011, w której zaznaczono, że dowody na stosowanie bezlizynowych suplementów aminokwasów z niską zawartością tryptofanu oparto o opisy przypadków.*

*Publikacje Lee 2013 i Kölker 2007 opisują przebieg choroby pacjentów zdiagnozowanych w ramach badań przesiewowych noworodków, u których włączono postępowanie terapeutyczne w postaci suplementacji karnityny i diety ubogiej w lizynę, uzupełnianej mieszanką aminokwasów o składzie podobnym do GA1 Anamix Infant. W badaniu Kölker 2007, obserwowana prospektywnie kohorta została dodatkowo porównana z grupą historyczną, u której stosowano podobne leczenie, jednak rozpoznanie nastąpiło w późniejszych miesiącach życia. W porównaniu tym uzyskano istotną statystycznie różnicę w punktach końcowych, dotyczących długości życia oraz częstości występowania przełomu encefalopatycznego, na korzyść wczesnej diagnozy i wcześnie włączonego leczenia.*

*Wnioski płynące z badania Lee 2013 potwierdzają, że szybka diagnoza i natychmiastowe wdrożenie leczenia mogą skutkować prawidłowym rozwojem dzieci z GA 1. Jednak wyniki obserwacji wskazują, że u niektórych pacjentów mimo terapii dochodzi do rozwoju zaburzeń neurologicznych.*

*W badaniu Gokmen-Ozel 2013 opisano przebieg kliniczny choroby u chorych, u których diagnozę postawiono przed wystąpieniem encefalopatii oraz tych pacjentów, u których doszło do encefalopatii przed rozpoznaniem. Autorzy badania zaobserwowali, że pacjenci, u których nie doszło do rozwoju*

*encefalopatii i u których stosowano odpowiednie leczenie, nie rozwinęli klinicznych objawów choroby.*

*Również autorzy badania Bijarnia 2008, na podstawie analizy wyników oceny stopnia niepełnosprawności umysłowej pacjentów z GA 1 zdiagnozowanych w różnym wieku, stwierdzili, że diagnoza w ramach badań skriningowych noworodków i szybkie wdrożenie złożonego postępowania zmniejszają ryzyko poważnych zaburzeń neurologicznych.*

*Problem ekonomiczny*

*Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w ramach aktualnego zlecenia w 2019 r. produkt GA gel sprowadzono i zrefundowano dla 4 pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach), GA 1 Anamix Infant dla 10 pacjentów, GA 1 Anamix Junior dla 9 pacjentów, GA Express 15 dla 2 pacjentów, Milupa GA 2 prima dla 1 pacjenta.*

*Zakładając, iż jeden pacjent otrzymywał zgodę na import docelowy tylko jednego rodzaju środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego można oszacować, iż łączna liczba pacjentów z acydiurią glutarową typu I, dla których ww. produkty były sprowadzane wzrosła z 19 osób w 2016 r. do 26 osób w 2019 r.*

*Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktów GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, Milupa GA 2 Prima oraz GA Express 15 dla 26 pacjentów, wydatki płatnika wyniosą ok 475 tys. PLN rocznie. Kwota ta jest taka sama jak oszacowana w 2017 r. dla produktu GA 1 Anamix sprowadzanego dla 19 pacjentów. Wydatki po stronie pacjenta wyniosą natomiast 1 648,80 PLN.*

*Główne argumenty decyzji*

*Według opinii ekspertów, GA1 Anamix Infant to produkt, który pozwala na racjonalizację reżimu dietetycznego, niezbędnego w acydiurii glutarowej, poprawia rokowanie, optymalizuje rozwój. Zapobiega przełomom katabolicznym z regresem rozwoju.*

*Analiza bezpieczeństwa nie wykazała działań niepożądanych związanych ze stosowaniem mieszanek aminokwasów bez lizyny oraz z ograniczoną zawartością tryptofanu. Oceniane w badaniach parametry antropometryczne i wskaźniki odżywienia nie wskazywały na istnienie niedożywienia.*

*Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu acydurii glutarowej typu I stosowana jest jednocześnie suplementacja L-karnityną i dieta z ograniczeniem lizyny. Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów do stosowania w analizowanym wskazaniu.*

*Różne produkty sprowadzane z zagranicy dla pacjentów z acydurią typu I nie stanowią dla siebie technologii alternatywnych. Obecnie brak jest innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o zbliżonym*

*składzie i przeznaczeniu, które są dostępne dla pacjentów na rynku polskim.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.15.2020 „GA gel, GA 1 Anamix Infant, GA 1 Anamix Junior, GA Express 15, Milupa GA 2 Prima we wskazaniu Acyduria glutarowa typu I ”, data ukończenia: 18 grudnia 2020 r.