



BP.401.36.2021.MKZ

**Protokół nr 35/2021**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 9 sierpnia 2021 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:01

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Maciej Karaszewski
4. Dorota Kilańska
5. Adam Maciejczyk
6. Michał Myśliwiec
7. Rafał Niżankowski
8. Tomasz Pasierski
9. Jakub Pawlikowski

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Reblozyl (luspaterceptum) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Xgeva (denosumabum) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67,C79.5,C90.0)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Cosentyx (secukinumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.
5. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:



- 1) „Szkola rodzenia – program edukacji przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Kozienice na lata 2022-2024”,
  - 2) „Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+, będących mieszkańcami Gminy Kozienice na lata 2022-2024”,
  - 3) „Uczymy się ratować życie – kurs pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VI z terenu Gminy Kozienice na lata 2022-2024”.
6. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną hydrocortisonum we wskazaniu: powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL.
  7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną voriconazolom we wskazaniu: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.
  8. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. leku Reblozyl (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych.

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

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska Rady udział wzięli: Anna Gręziak, Tomasz Pasierski oraz Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji podsumował raport dot. leku Xgeva (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym.

Rada wysłuchała dopuszczonego do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów, który odpowiadał także na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji i modyfikacji zaproponowanej wersji stanowiska Rady głos zabrali: Michał Myśliwiec, Adam Maciejczyk, Maciej Karaszewski, Rafał Niżankowski, Jakub Pawlikowski, Tomasz Pasierski oraz Anna Gręziak.

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

**Ad 4.** Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji z raportu dot. leku Cosentyx (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii.

Rada wysłuchała dopuszczonych do udziału w posiedzeniu eksperta i przedstawiciela pacjentów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

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

**Ad 5 1)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej gminy Kozienice z zakresu edukacji przedporodowej, a propozycję opinii Rady przedstawiła Anna Gręziak.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**2)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej gminy Kozienice z zakresu profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

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

**3)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej gminy Kozienice z zakresu pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VI, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Nizankowski.

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

**Ad 6.** Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną hydrocortisonum we wskazaniu: powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

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

**Ad 7.** Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną voriconazolom we wskazaniu: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności przedstawił Maciej Karaszewski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 8.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:11.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 101/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku

w sprawie oceny leku Reblozyl (luspatercept) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)”

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

- *Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 75 mg, 1, fiol., kod GTIN: 07640133688251,*
- *Reblozyl, (luspatercept), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 07640133688244,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)”.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Zespoły mielodysplastyczne (MDS, ang. myelodysplastic syndromes) są heterogenną grupą nowotworów układu krwiotwórczego, objawiających się pancytopenią, głównie niedokrwistością. Chorych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim leczy się głównie objawowo preparatami erytropoetyny i przetoczeniami KKCz. Luspatercept jest pierwszym w swojej klasie lekiem zwiększającym dojrzewanie komórek erytroidalnych w procesie erytropoezy, wspomagającym końcowy etap dojrzewania erytrocytów.*

##### Dowody naukowe

*Pochodzą z randomizowanego badania klinicznego MEDALIST - bezpośrednio porównującego skuteczności leczenia luspaterceptem w odniesieniu do placebo.*



Wykazano w nim istotnie statystycznie większe odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie w postaci niezależności od przetoczeń KKCz, zdefiniowanej jako brak przetoczeń KKCz przez 8 tygodni lub dłużej, w tygodniach od 1 do 24 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie luspaterceptu w porównaniu z placebo (38% vs 13%).

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania luspaterceptu w połączeniu z BSC vs placebo z BSC wyniósł [REDACTED], co [REDACTED] przekracza próg ustawowy.

W tej sytuacji dziwi, że wnioskodawca nie zaproponował żadnego schematu podziału ryzyka RSS.

#### Główne argumenty decyzji

Brak efektywności kosztowej i brak propozycji RSS. [REDACTED]  
[REDACTED]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej OT.4231.26.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Reblozyl (luspatercept) w ramach programu lekowego: »Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia (ICD-10 D46.1)«”. Data ukończenia: 29.07.2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska 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:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 102/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku

w sprawie oceny leku Xgeva (denosumabum) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 3, fiol. 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024, w ramach programu lekowego „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”, w ramach istniejącej [redacted] grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka o co najmniej 25% oraz wprowadzenia mechanizmu cappingu, polegającego na finansowaniu leku przez firmę powyżej liczby pacjentów określonej we wniosku.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- Należy dodać do kryteriów włączenia: „nieobecność wskazań lub brak możliwości zastosowania paliatywnej radioterapii zmian osteolitycznych (szczególnie – chorzy z umiejscowieniami przerzutów kostnych zagrażających złamaniami i innymi powikłaniami kostnymi)” oraz „nieobecność laboratoryjnych przeciwwskazań do stosowania denosumabu zgodnie z odpowiednimi zapisami opracowania Charakterystyki Produktu Leczniczego”;*
- Należy dodać do kryteriów wyłączenia: „stwierdzenie progresji osteolitycznych zmian kostnych”;*
- Czas leczenia w programie należy ograniczyć do czasu stwierdzenia progresji osteolitycznych zmian kostnych.*



## Uzasadnienie

### Problem decyzyjny

Celem analizy była ocena zasadności stosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych (GL) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów, oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Guzy lite (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5) z przerzutami do kości. Częstość występowania przerzutów kostnych jest zróżnicowana w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego. Do najczęstszych nowotworów, które mogą dawać przerzuty do kości należą m.in. rak prostaty (80%), rak płuca i rak piersi (50%), rak nerki, rak jajnika, rak tarczycy, rak żołądka. Obecność przerzutów w kościach może prowadzić do występowania zdarzeń kostnych (SRE), do których zalicza się między innymi nasilony ból kostny, złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego oraz nerwów, a także zaburzenia gospodarki wapnia i fosforu, mogące prowadzić do hiperkalcemii zagrażającej życiu.

Ogółem rokowanie pacjentów z przerzutami kostnymi jest złe, a przeżycia 5-letnie w większości przypadków nie przekracza kilku procent. Najlepsze rokowanie dotyczące przeżycia spośród wszystkich chorych z przerzutami do kości z guzów litych mają pacjentki z rakiem piersi, spośród których niewiele ponad 10% przeżywa 5 lat, z kolei w przypadku pacjentów z rakiem płuca zaledwie co dziesiąty chory przeżywa rok.

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90), (PCM), jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Najczęstszym objawem PCM jest ból kostny zlokalizowany w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, rzadziej czaszce i kościach długich, wywołany przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. złamania kompresyjne kręgow). Szpiczak plazmocytowy stanowi około 1-2% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat.

Alternatywną technologią medyczną jest kwas zoledronowy oraz BSC wraz z możliwością zastosowania leczenia objawowego (w tym radioterapią).

Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego oraz są refundowane ze środków publicznych.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku, produkt leczniczy Xgeva (denosumab) był finansowany ze środków publicznych w ramach



katalogu C, we wskazaniu guz olbrzymiokomórkowy kości w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (ICD-10: D.48.0). Natomiast zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ (tj. z dnia 21.06.2021 r., aktualnym na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA) aktualnie lek Xgeva (denosumab) nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu, w związku z czym

### Dowody naukowe

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 przeglądów systematycznych: 5 dla guzów litych (GL) i 3 dla PCM oraz 14 badań pierwotnych: 10 dla guzów litych (3 badania RCT oceniające DEN vs ZOL, 4 badania RCT oceniające ZOL vs PBO/BSC i 3 badania bez randomizacji na podstawie rejestrów) oraz 4 dla PCM (2 badania RCT oceniające DEN vs ZOL i 2 badania RCT oceniające ZOL vs BSC).

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia osteoprotekcyjnego (BSC) w populacji chorych z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych, przeprowadzono porównanie pośrednie. Również w odniesieniu do subpopulacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których nie można zastosować bisfosfonianów z uwagi na przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancję, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab z BSC, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie.

#### Guzy lite

- czas do pierwszego zdarzenia SRE: odnotowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE w danym czasie po zastosowaniu DEN,
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE: odnotowano zmniejszenie częstości wystąpienia SRE po zastosowaniu denosumabu,
- roczna częstość SRE: odnotowano zmniejszenie rocznej częstości SRE po zastosowaniu denosumabu.

#### Szpiczak plazmocytowy

- czas do pierwszego SRE: różnice na korzyść DEN wykazano jedynie w ramach analizy post-hoc badania Raje 2018,
- częstość występowania SRE: brak różnic pomiędzy DEN i ZOL,
- przeżycie całkowite (OS): w ramach głównej analizy danych dla OS z badania Raje 2016 wykazano różnicę na korzyść ZOL. W ramach metaanalizy badań Raje 2018 i Raje 2016, niezależnie od uwzględnionego wyniku z Raje 2016, wykazano brak różnic pomiędzy DEN i ZOL dla OS.

*W celu przeprowadzenia porównania pośredniego DEN vs. BSC, w pierwszej kolejności przeprowadzono metaanalizę badań dla porównania BSC vs. ZOL (Avilés 2013 i Avilés 2007), w ramach której wykazano IS przewagę ZOL. Na podstawie powyższych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs. BSC, w którym niezależnie od uwzględnienia w ramieniu DEN poszczególnych wartości wyników metaanaliz, zawsze dla OS wykazywano różnicę na korzyść DEN.*

- *przeżycie wolne od progresji (PFS): w badaniu Raje 2018 (DEN vs. ZOL) dla PFS wykazano różnicę na korzyść DEN*

*W celu przeprowadzenia porównania pośredniego DEN vs. BSC, w pierwszej kolejności przeprowadzono metaanalizę badań dla porównania BSC vs. ZOL (Avilés 2013 i Avilés 2007), w ramach której wykazano przewagę ZOL. Na podstawie powyższych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs. BSC, w którym wykazano przewagę DEN.*

### *Analiza bezpieczeństwa*

#### *Guzy lite*

*W subpopulacji z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych, profil bezpieczeństwa denosumabu, w większości przypadków, nie odbiegał od profilu obserwowanego u pacjentów otrzymujących PBO+BSC. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane (AEs): hipokalcemia (ogólnie), duszność oraz hipokalcemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia, które obserwowano istotnie częściej po stronie denosumabu.*

#### *Szpiczak plazmocytowy*

*W subpopulacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości, dla porównania DEN vs. ZOL, ryzyko wystąpienia hipokalcemii po stronie denosumabu było istotnie statystycznie zwiększone. Poza tym, brak istotnych różnic między grupami zaobserwowano dla AEs ogółem, AEs prowadzących do zakończenia leczenia, ciężkich AEs (SAEs), zgonów, zgonów związanych z leczeniem, hiperglikemii, martwicy kości szczęki (ONJ) i ostrej białaczki.*

*Według ChPL Xgeva, do bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu ocenianą technologią należą: hipokalcemia, duszność oraz ból mięśniowo-szkieletowy, natomiast do częstych ( $\geq 1/100$ ): nowy nowotwór pierwotny, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, nadmierna potliwość oraz martwica kości szczęki.*

#### *Problem ekonomiczny*

*Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa*

*Stosowanie denosumabu w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze.*

*Wpływ na budżet płatnika publicznego*

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKTOWANE] kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te wyniosą (z RSS) [REDAKTOWANE].

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

*Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniami oraz 3 informacje o braku możliwości wykonania oceny lub bez jednoznacznego stanowiska. W rekomendacjach pozytywnych, warunkowych zwraca się głównie uwagę na stosowanie denosumabu w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów oraz na wymóg obniżenia kosztu leku.

Główne argumenty decyzji

Główny argumentem pozytywnej opinii Rady, w zakresie refundacji leku denosumab, jest jego udowodniona skuteczność kliniczna.

Uwagi Rady

Rada Przejrzystości zwraca uwagę na konieczność przywrócenia refundacji produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu: guz olbrzymiokomórkowy kości w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (ICD-10: D.48.0).

Warunkiem refundacji powinno być istotne pogłębienie RSS oraz wprowadzenie mechanizmu cappingu, ze względu na [REDAKTOWANE] obciążenie budżetu płatnika.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej OT.4231.30.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego: »Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)«”. Data ukończenia: 29 lipca 2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amgen 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:** Amgen Sp. z o. o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 103/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku  
w sprawie oceny leku Cosentyx (secukinumabum) w ramach  
programu lekowego: „Leczenie pacjentów z aktywną postacią  
spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych  
charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strzyk., 1 ml, EAN (GTIN): 05909991203832, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) w kierunku obniżenia kosztów leczenia do poziomu najtańszego biologicznego leku stosowanego w SpA.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- *połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym (B.82) i ujednolicenie zapisów obu programów,*
- *skrócenie czasu wcześniejszej terapii lekami z grupy NLPZ do 2 tyg. na każdy NLPZ,*
- *dodanie:*
  - *badania umożliwiających włączenie do programu pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem obwodowej SpA,*
  - *cięży do kryteriów wyłączenia,*
  - *informacji, że kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 20 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Cosentyx,*
  - *jakości życia przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia,*
- *doprecyzowanie dawkowania leku dla pacjentów z obwodową postacią SpA.*



## **Uzasadnienie**

### Problem decyzyjny

*Sekukinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A), odgrywającą istotną rolę w rozwoju objawów spondyloartropatii zapalnych (SpA). W SpA dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Odróżnia się postać osiową (axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem stawów kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. Objawy mogą dotyczyć również wielu innych układów, m. in. ruchu, wzroku, krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego i pokarmowego, co prowadzi do krótszej oczekiwanej długości życia w porównaniu z populacją ogólną. W związku z postępującym ograniczeniem sprawności, pewien odsetek chorych rezygnuje z pracy zawodowej po kilkunastu latach trwania choroby.*

*Nieradiograficzna axSpA, według różnych badań, dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet powyżej 1% populacji. Obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach – radiograficznej i nieradiograficznej – nie różni się istotnie.*

*Leczenie SpA jest aktualnie finansowane w Polsce w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, który obejmuje etanercept i certolizumab pegol. Oceniany program odpowiada w większości zapisom aktualnie obowiązującego programu lekowego, dlatego zasadnym jest ich połączenie.*

### Dowody naukowe

*W analizie klinicznej porównano pośrednio (metodą Buchera) sekukinumab z etanerceptem w populacji dorosłych pacjentów z osiową, nieradiograficzną SpA. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odsetku pacjentów z odpowiedziami na leczenie (ASAS40, ASAS20, ASAS5/6, BASDAI50), częściową remisją (ASAS), nieaktywną chorobą (ASDAS) oraz w ocenie jakości życia, aktywności choroby (BASDAI, ASDAS-CRP), funkcjonowania i stężenia hsCRP. W zakresie bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego między sekukinumabem a etanerceptem nie wykazały różnic istotnych statystycznie w zdarzeniach niepożądanych. Wyniki są jednak niepewne, ze względu na obserwowane heterogeniczności (kliniczne i metodologiczne) wśród badań włączonych do przeprowadzonego porównania.*

*W wytycznych klinicznych sekukinumab jest zalecany do stosowania u chorych z osiową SpA lub obwodową SpA w pierwszej linii leczenia biologicznego (po niepowodzeniu terapii NLPZ) lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorem*

*TNF lub gdy występują przeciwwskazania do zastosowania takiej terapii (PTR 2021, UpToDate 2021, ACR/SAA/SRTN 2017, SFR 2018).*

#### Problem ekonomiczny

*Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że stosowanie sekukinumabu w miejsce etanerceptu jest tańsze w wariancie z RSS, jeśli analiza jest oparta o ceny na podstawie Obwieszczenia MZ. Należy jednak zwrócić uwagę, iż przyjęcie cen etanerceptu na podstawie danych NFZ powoduje, że terapia sekukinumabem staje się wyraźnie droższa, dlatego należy dążyć do obniżenia ceny leku.*

*Z perspektywy płatnika publicznego objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej nie powinno prowadzić do zwiększenia wydatków przy założeniu, że jej cena będzie zbliżona do innych leków, które mogą być przez nią wypierane.*

*Odnalezione rekomendacje refundacyjne (szkocka SMC 2021, angielska NICE 2021, niemiecka GBA 2021, francuska HAS 2020 oraz australijska PBAC 2020) odnosiły się pozytywnie do refundowania sekukinumabu w zbliżonym wskazaniu.*

#### Główne argumenty decyzji

*Za refundacją sekukinumabu przemawia skuteczność i bezpieczeństwo porównywalne do obecnie refundowanych komparatorów, możliwość zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu spondyloartropatii oraz wprowadzenie większej konkurencji cenowej. Warunkiem refundacji powinno być jednak obniżenie kosztów leczenia do poziomu najtańszego biologicznego leku przeciwreumatycznego, stosowanego w ocenianym wskazaniu oraz połączenia wnioskowanego programu z istniejącym programem lekowym B.82.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej OT.4231.33.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)«”. Data ukończenia: 29 lipca 2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 111/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku

o projekcie programu „Szkola rodzenia – program edukacji przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Kozenice na lata 2022-2024”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Szkola rodzenia – program edukacji przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Kozenice na lata 2022-2024”.*

#### Uzasadnienie

*Projekt programu wpisuje się w priorytet zdrowotny: poprawa jakości i skuteczności opieki okołoporodowej oraz opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3, wymieniony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469).*

*Cel główny programu: profesjonalne przygotowanie do świadomego rodzicielstwa, bezpiecznego odbycia ciąży, bezpiecznego porodu, połogu, a także opieki nad noworodkiem/niemowlęciem wszystkich osób uczestniczących w programie.*

*Populacja: program profilaktyki zdrowotnej obejmie w ciągu 3 lat około 60 kobiet ciężarnych wraz z osobami towarzyszącymi – łącznie około 120 osób (rocznie 40 osób).*

*Wśród kryteriów kwalifikacji do programu wnioskodawca wymienia zamieszkujące na terenie gminy Kozenice kobiety będące w 5-6 miesiącu ciąży o przebiegu fizjologicznym (powyżej 21 tygodnia oraz poniżej 25 tygodnia), posiadające skierowanie od lekarza ginekologa z zaświadczeniem o braku przeciwwskazań do uczestnictwa w szkole rodzenia, oraz osoby towarzyszące.*

*Planowane interwencje: edukacja przedporodowa.*

*Edukacja przedporodowa to praktyczne i teoretyczne przygotowanie ciężarnej oraz osoby bliskiej do podejmowania zachowań prozdrowotnych w okresie ciąży, podczas porodu, połogu oraz do rodzicielstwa.*

*Edukacja przedporodowa podzielona będzie na 4 bloki tematyczne: I – przygotowanie ciężarnych do zachowania zdrowia w ciąży, prawidłowego odżywiania; II – zapoznanie kobiety/pary z przebiegiem porodu oraz przygotowanie do jego bezpiecznego odbycia; III – przygotowanie do okresu*





połogu, do karmienia piersią, do opieki i pielęgnacji noworodka/niemowlęcia i do tworzenia szczególnych więzi z niemowlęciem; IV – dotyczy ćwiczeń gimnastycznych wzmacniających kondycję fizyczną i psychiczną kobiet w ciąży, nabywanie umiejętności oddychania w poszczególnych etapach porodu.

Wnioskodawca zakłada przeprowadzenie zajęć teoretycznych (12 godzin), w tym ćwiczenia umiejętności np. oddychania, przewijania dziecka oraz 4 godziny ćwiczeń gimnastycznych. Kursy będą prowadzone przez położną lub lekarza ginekologa położnika. Jeden cykl kursu składał się będzie z 8 spotkań (2 godzinnych), odbywających się raz w tygodniu. Jedna grupa będzie liczyła maksymalnie 10 osób (5 kobiet ciężarnych oraz osoby towarzyszące). W ramach każdego cyklu podczas 16 godzin zostaną zrealizowane wszystkie cztery bloki tematyczne. Wnioskodawca planuje cztery kursy rocznie.

Tematyka zaproponowana w projekcie programu jest zgodna z większością odnalezionych rekomendacji.

Towarzystwa naukowe wskazują na zasadność uczestniczenia kobiet w ciąży w zajęciach rodzenia typu participant-led (tj. z elastycznym programem uwzględniającym potrzeby danej grupy kobiet/par uczestniczących w zajęciach), w tym w warsztatach karmienia piersią (HSE 2020, NICE 2019, NHMRC 2019). Rekomendacje zalecają też, aby kobiety w ciąży (oraz te, które zamierzają zajść w ciążę) poinformować, że suplementacja diety kwasem foliowym przed poczęciem i przez pierwsze 12 tygodni zmniejsza ryzyko urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej (np. rozszczep kręgosłupa). Zalecana dawka to 400 mikrogramów na dobę (NICE 2019)/500 mikrogramów (NHMRC 2019). Wszyscy eksperci wypowiedzieli się za finansowaniem programów polityki zdrowotnej z zakresu opieki nad kobietą ciężarną i w połogu ze szczególnym uwzględnieniem edukacji przedporodowej (szkoły rodzenia).

Koszt całkowity programu ma wynieść 36 000 zł (12 000 zł rocznie). Koszt kursu w szkole rodzenia oceniono na 550 zł na osobę. Koszty promocji (reklama w mediach lokalnych, ulotki, plakaty), które wyniosą 1000 zł rocznie. Okres realizacji programu zaplanowano na lata 2022-2024 z możliwością kontynuacji w latach następnych.

Program ma zostać sfinansowany ze środków budżetowych gminy Koźienice.

**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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu OT.431.53.2021 „Szkoła rodzenia – program edukacji przedporodowej dla przyszłych rodziców w Gminie Kozienice na lata 2022-2024” realizowany przez: Gminę Kozienice, Warszawa, sierpień 2021 oraz Aneksu „Programy z zakresu opieki nad kobietą ciężarną i w położu ze szczególnym uwzględnieniem edukacji przedporodowej (szkoły rodzenia) – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2021 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 112/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku  
o projekcie programu „Program profilaktycznych szczepień przeciwko  
pneumokokom dla osób 65+, będących mieszkańcami Gminy  
Kozienice na lata 2022-2024”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+, będących mieszkańcami Gminy Kozienice na lata 2022-2024”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

### Uzasadnienie

*Zakażenia pneumokokowe wywołuje jest przez dwóinkę zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*). Pneumokoki przenoszone są drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt z osobą zakażoną. Najcięższą postacią zakażenia pneumokokowego jest tzw. inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP). W pojęciu tym mieści się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, sepsa (posocznica) i zapalenie płuc z bakteriami. U osób w wieku >60 lat obserwuje się wzrost częstości objawowych zakażeń pneumokokowych ze względu na występujące choroby towarzyszące, takie jak przewlekłe choroby oskrzelowo-płucne, niewydolność serca, upośledzenie odporności w wyniku choroby podstawowej (przede wszystkim cukrzyca, niedokrwistości i nowotworów) lub stosowanego leczenia. U osób w podeszłym wieku pneumokokowe zapalenie płuc jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób zakaźnych. Niepokojącym zjawiskiem w terapii zakażeń pneumokokowych jest pojawianie się szczepów o obniżonej wrażliwości na penicylinę, szczególnie problemem stanowi narastanie oporności *S. pneumoniae* na cefalosporyny III generacji. Zgodnie z badaniem Bonten 2015 szczepienie osób starszych skoniugowaną 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom zmniejszyło w ciągu 4 lat ryzyko zachorowania na pneumokokowe pozaszpitalne zapalenie płuc oraz IChP wywołane przez typy serologiczne pneumokoka uwzględnione w szczepionce.*

*Cel główny programu to zmniejszenie zapadalności na zakażenia pneumokokowe poprzez zwiększenie liczby osób zaszczepionych przeciwko pneumokokom wśród osób w wieku 65+. Opiniowany projekt realizuje następujące priorytety: zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu*



*przewlekłych chorób układu oddechowego oraz zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii, wymienione w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.*

*W ramach programu planowane jest wykonanie szczepień przeciwko pneumokokom, a także prowadzenie działań edukacyjnych.*

*Populację docelową programu będą stanowić osoby w wieku powyżej 65 lat. Populację osób w ww. wieku oszacowano na 6 283. W PPZ zaplanowano udział maksymalnie 600 osób (200 rocznie). O zakwalifikowaniu się do programu decydować będzie kolejność zgłoszeń.*

*Osoby włączone do programu zostaną zaszczepione 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV-13). W ChPL produktu wskazano, że w przypadku osób dorosłych w wieku  $\geq 18$  lat i osób w podeszłym wieku, należy zastosować schemat jednodawkowy. Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2021 r., szczepienia przeciwko pneumokokom wskazuje się jako szczepienia zalecane, m.in. w populacji osób dorosłych powyżej 50 r.ż., niezależnie od występowania u nich chorób współistniejących, a także osobom z przewlekłą chorobą płuc.*

*Wnioskodawca nie oszacował kosztów edukacji pośredniej i bezpośredniej.*

#### **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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu OT.431.54.2021 „Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+, będących mieszkańcami Gminy Kozienice na lata 2022-2024” realizowany przez: Gminę Kozienice, Warszawa, sierpień 2021 oraz Aneksu „Szczepienia przeciwko pneumokokom wśród osób starszych – wspólne podstawy oceny” z grudnia 2018 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 113/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku o projekcie programu „Uczmy się ratować życie – kurs pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VI z terenu Gminy Kozienice na lata 2022-2024”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Uczmy się ratować życie – kurs pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VI z terenu Gminy Kozienice na lata 2022-2024”.*

#### Uzasadnienie

*Uczenie dzieci i młodzieży resuscytacji krążeniowo-oddechowej skutkuje większą liczbą akcji reanimacyjnych podejmowanych przez przygodnych świadków zatrzymania krążenia. Programy takie zwiększają też odsetek udanych akcji, a przez to liczbę osób, które przeżywają nagłe zatrzymanie krążenia. Opisano przypadki skutecznego prowadzenia przez wyszkolone dziecko pośredniego masażu serca nawet dużo cięższych mężczyzn dzięki umiejętności niekonwencjonalnego uciskania klatki piersiowej co bez odpowiedniego szkolenia praktycznego jest to niemożliwe. Dlatego bardzo zasadne jest uczenie, a następnie ćwiczenie właściwych czynności resuscytacyjnych przez uczniów. Należy jedynie życzyć sobie, aby kurs pierwszej pomocy dla uczniów w Kozienicach miało charakter głównie zajęć praktycznych.*

#### 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu OT.431.55.2021 „Uczmy się ratować życie – kurs pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VI z terenu Gminy Kozienice na lata 2022-2024” realizowany przez: Gminę Kozienice, Warszawa, sierpień 2021 oraz Aneksu „Programy polityki zdrowotnej dotyczące edukacji oraz innych działań w zakresie udzielania pierwszej pomocy przedmedycznej – wspólne podstawy oceny” z kwietnia 2021 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 114/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną hydrocortisonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną hydrocortisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

#### Uzasadnienie

*Produkt leczniczy Hydrocortisonum AFP objęty jest refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.*

*Biorąc pod uwagę, że zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających hydrokortyzon w leczeniu powikłań skórnych u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL, populację docelową stanowią pacjenci chorzy na nowotwór z powikłaniami skórными innymi niż wymienione powyżej.*

*W wyniku aktualizacji odnaleziono jedno podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne, porównujące skuteczność hydrokortyzonu z maścią alfa w profilaktyce powikłań skórnych u pacjentek z nowotworem piersi stopnia 2-4, które poddane zostały radioterapii (Rezaei 2021). Ponieważ maść alfa nie jest dostępna w Polsce, przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia hydrokortyzonu, z których wynika, że w 6 tygodniu leczenia u 51,5% pacjentek występowały komplikacje skórne, u 2,3% pacjentek występował ból i pieczenie o łagodnym nasileniu, a 7% pacjentek deklarowało swędzenie skóry o łagodnym nasileniu. Odsetki pacjentek deklaruujących powikłania skórne po radioterapii w szóstym tygodniu leczenia były niższe niż w piątym tygodniu, ponieważ 82,6% pacjentek zakończyła do tego czasu radioterapię.*

*Ograniczeniem, podobnie jak w 2018 roku, jest włączenie badania dotyczącego prewencji, a nie leczenia powikłań skórnych u chorych na nowotwory. Należy*



*jednak zaznaczyć, że w obu badaniach hydrokortyzon był kontynuowany po wystąpieniu u pacjentek powikłań skórnych. Ponadto nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby porównanie skuteczności hydrokortyzonu z inną możliwą do zastosowania w polskich warunkach technologią lekową, lub jej brakiem. Nie odnaleziono również badań na inne niż uwzględnione w badaniu Rezaei 2021 powikłania skórne u chorych na nowotwory.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.21.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.25.2018) „Hydrokortyzon we wskazaniu: powikłania skórne u chorych na nowotwory – w przypadkach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 3.08.2021.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 115/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną voriconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną voriconazolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.*

#### Uzasadnienie

*Opinia dotyczy substancji czynnej worykonazol we wskazaniu: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności, dla którego dnia 14 stycznia 2019 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 19/2019.*

*W wyniku wyszukiwania nowych dowodów od poprzedniej oceny Rady Przejrzystości znaleziono 4 badania pierwotne oraz jeden przegląd systematyczny, dotyczące zastosowania worykonazolu w ocenianym wskazaniu. Kandaarava 2020: badanie eksperymentalne, porównujące profilaktyczne stosowanie worykonazolu w dwóch dawkach (niskiej i wysokiej) w populacji pediatrycznej ze złośliwymi chorobami hematologicznymi podczas chemioterapii. W grupie wysokich dawek worykonazolu oznaki możliwego lub potwierdzonego inwazyjnego zakażenia grzybiczego zostały zaobserwowane w 1 przypadku (5%) – potwierdzony przypadek rozsianej fuzariozy. W grupie niskich dawek VOR objawy zakażenia grzybiczego odnotowano w 6 przypadkach (30%), z czego 5 przypadków prawdopodobnej aspergilozy i 1 potwierdzony przypadek rozsianej mukomyrozy w płucach, wątrobie i śledzionie ( $p=0,0375$ ).*

*Samanta 2020: obserwacyjne badanie retrospektywne, porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (worykonazol vs izawukonazol) wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu płuc.*





Łącznie do badania zakwalifikowano 300 pacjentów poddanych przeszczepowi płuca w latach 2013-2018 w jednym ośrodku. Worykonazol zastosowano u 156 pacjentów w latach 2013-2015, mediana czasu stosowania 3,1 miesiące. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych pomiędzy grupami izawukonazolu i worykonazolu (odpowiednio 7% [10/144 os.] i 8% [13/156 os.];  $p=0,7$ ) lub w czasie do wystąpienia IFI ( $p=0,99$ ). Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie przerwania profilaktyki z powodu zdarzeń niepożądanych – w grupie izawukonazolu leczenie przerwało 11% (15/139 os.) pacjentów, natomiast w grupie worykonazolu 36% (54/151 os.) osób;  $p=0,0001$ . Pacjenci otrzymujący worykonazol, w porównaniu do pacjentów stosujących izawukonazol, mieli istotnie wyższe wskaźniki hepatotoksyczności (18% vs 5%) oraz skutków ubocznych z centralnego układu nerwowego (9% vs 0%);  $p<0,0001$ . Istotnie częściej przerywano leczenie izawukonazolem w porównaniu do worykonazolu z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane (20% vs 6%);  $p=0,0006$ .

Tsutsumi 2019: obserwacyjne badanie retrospektywne, porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (worykonazol vs azole I generacji, tj. flukonazol i itrakonazol) wśród pacjentów w trakcie stosowania chemioterapii w związku z ostrą białaczką szpikową/zespołem mielodysplastycznym.

Odnotowano niższy odsetek pacjentów ze zmianą leczenia z doustnego na dożylnie w grupie worykonazol w porównaniu do grupy przyjmującej azole I generacji. Odsetek ten był niższy o 21% (95%CI: -33,4; -8,6;  $p=0,001$ ). Analiza w podgrupach pokazała, że rozmiar tego efektu był większy w populacji pacjentów <65 r.ż. (-40,6%; 95%CI: -63,2; -17,9;  $p<0,001$ ) w porównaniu do populacji pacjentów  $\geq 65$  lat (-21,9%; 95%CI: -35,8; -8,1;  $p=0,002$ ). Doustne leczenie worykonazolu nie było istotnie statystycznie związane z krótszą hospitalizacją w porównaniu do grupy azoli I generacji (-1,16 dnia; 95%CI: -10,6; 8,34;  $p=0,81$ ).

Rodriguez-Veiga 2019: obserwacyjne badanie retrospektywne, porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (flukonazol vs itrakonazol vs worykonazol) wśród pacjentów w trakcie stosowania chemioterapii w związku z ostrą białaczką szpikową.

Analiza wielokryterialna dla IFD (uwzględniająca wiek, płeć, fazę chemioterapii, typ chemioterapii, leczenie przeciwgrzybicze i czas trwania neutropenii) wykazała, że profilaktyka worykonazolem (OR=0,54 [95%CI: 0,29;0,99];  $p=0,049$ ) oraz chemioterapia przy zastosowaniu schematu HiDAC (OR = 0,13 [05%CI: 0,03;0,56];  $p=0,006$ ) były niezależnie związane z niższym ryzykiem wystąpienia IFD (możliwego/prawdopodobnego/potwierdzonego).

Zeng 2021: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym przedstawiono porównanie efektywności stosowania triazoli, polienów i echinokandyn u pacjentów w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI). Worykonazol istotnie statystycznie redukuje wystąpienie lub prawdopodobne wystąpienie IFI wyłącznie dla porównania z placebo. Hierarchia ocenianych leków stosowanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych na podstawie rankingu SUCRA wyglądała następująco: prawdopodobieństwo przyznania najwyższej pozycji w rankingu otrzymał pozakonazol (99,2%), dalej worykonazol (77,9%), itrakonazol (66,0%), flukonazol (45,1%), kaspofungina (44,0%), mykafungina (38,5%) i amfoterycyna B (24,5%).

#### Wytyczne kliniczne

Cztery wytyczne dotyczą prewencji i leczenia infekcji związanych z nowotworami (NCCN 2021, PTHiT/PTOiHD 2020, ESCID-ECMM 2019, ECIL 2018). Wytyczne te wskazują worykonazol jako jedną z opcji terapeutycznych zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów hematologicznych. Wytyczne AST 2019 dotyczą leczenia inwazyjnego *Aspergillois* u biorców przeszczepu narządu litego. Zalecają one stosowanie worykonazolu jako leku pierwszego wyboru w leczeniu wszystkich form *Aspergillois*. Natomiast w profilaktyce po przeszczepie płuc i wątroby wymieniają worykonazol jako jedną z opcji terapeutycznych.

#### Główne argumenty decyzji

1. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania worykonazolu jako opcji terapeutycznej w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów hematologicznych (poziom dowodów 2B).
2. Badania naukowe wskazują na korzyść z zastosowania worykonazolu u pacjentów z obniżoną odpornością (hematologicznych lub po przeszczepieniu narządu).
3. Ceny preparatów zawierających worykonazol nie są wysokie, a grupa docelowa nie będzie zbyt liczna, tak więc koszty refundacji nie powinny być wysokie.

#### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania

leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.38.2021 (Aneks do opracowania nr OT.4321.36.2018) „Worykonazol we wskazaniu: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności”. Data ukończenia: 4.08.2021 r.