



BP.401.24.2022.MKZ

**Protokół nr 22/2022**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 6 czerwca 2022 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:06.

Z uwagi na problemy techniczne Przewodniczący poprosił Wiceprzewodniczącego Piotra Szymańskiego o poprowadzenie posiedzenia.

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

1. Dorota Kilańska
2. Marcin Lipowski
3. Adam Maciejczyk
4. Mirosław Markowski
5. Tomasz Młynarski
6. Rafał Niżankowski
7. Jakub Pawlikowski
8. Tomasz Romańczyk
9. Piotr Szymański
10. Janusz Szyndler

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną posaconazolom we wskazaniach:
  - finansowany w ramach listy aptecznej: ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory lite u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
  - finansowany w ramach katalogu chemioterapii: ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka – u dzieci do 18 roku życia: - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe – u



dzieci do 18 roku życia: - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory lite - u dzieci do 18 roku życia: - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii.

4. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Program wczesnego wykrywania nowotworów jelita grubego wśród mieszkańców Miasta Krosna w latach 2022-2023”,
  - 2) „Program wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkanki Krosna na lata 2022-2023”.
5. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła proponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Dupixent (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Mirosław Markowski, Piotr Szymański oraz Jakub Pawlikowski.

Rada wysłuchała dopuszczonych do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów oraz eksperta z dziedziny dermatologii, wenerologii oraz alergologii, którzy odpowiadali także na pytania Rady.

W dalszej części dyskusji udział wzięli: Janusz Szyndler, Piotr Szymański i Mirosław Markowski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska Rady udział brali: Piotr Szymański, Mirosław Markowski, Jakub Pawlikowski oraz Janusz Szyndler.

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 3.** Propozycję opinii Rady dot. objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną posaconazolom we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawił Mirosław Markowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4 1)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Krosno z zakresu wczesnego wykrywania nowotworów jelita grubego, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dyskusji uczestniczyli: Piotr Szymański, Tomasz Romańczyk, Mirosław Markowski, Janusz Szyndler i Adam Maciejczyk.

Posiedzenie opuścił Rafał Niżankowski.

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

**2)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Krosno z zakresu wczesnego wykrywania raka piersi, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

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

**Ad 5.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:28.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 54/2022 z dnia 6 czerwca 2022 roku  
w sprawie oceny leku o Dupixent (dupilumabum) w ramach  
programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego  
zapalenia skóry (ICD-10: L20)”

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

- *Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991341435,*
- *Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN 05909991404741,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1230.0 i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Należy zmodyfikować opis programu lekowego dotyczący dawkowania na: „Dawkowanie dupilumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego”.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Na atopowe zapalenie skóry (AZS) choruje ok. 20% dzieci i jest ono najczęstszą chorobą alergiczną okresu wczesnodziecięcego. U 40–80% dzieci choroba ma tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia. Atopowe zapalenie skóry może towarzyszyć innym zależnym od IgE chorobom atopowym, takim jak: astma oskrzelowa (20-35%), alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych (34%) i nieżyt spojówek czy alergia pokarmowa (15%). AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin.*



Brakuje danych dotyczących zapadalności na atopowe zapalenie skóry w Polsce. Większość polskich danych epidemiologicznych pochodzi z badań przeprowadzonych na małą skalę w wybranych miastach. W dużych miastach obserwuje się wzrost występowania AZS. Odsetek chorych dzieci mieści się w przedziale od 4,7% do 9,2%. Według eksperta klinicznego liczba pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do analizowanego leczenia obejmuje od 150 do 200 pacjentów rocznie. Dane z NFZ sugerują podobne wartości, choć oszacowania są niepewne.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Dupixent (dupilumab) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i odnosi się do pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry w wieku od 6 do 11 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego. Brak jest refundowanej terapii systemowej w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów w wieku 6–11 lat. Produkt leczniczy Dupixent podlegał ocenie Agencji 3-krotnie (u dorosłych, w ramach RDTL, u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat) uzyskując pozytywne rekomendacje Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT.

#### Dowody naukowe

Analizę kliniczną oparto o wyniki jednego badania RCT (LIBERTY AD PEDS), dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS) w porównaniu z placebo (PLC) w połączeniu z mGKS, u dzieci w wieku 6-11 lat z ciężkim AZS niedostatecznie kontrolowanym z zastosowaniem leczenia miejscowego. Analiza wyników wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej terapii w porównaniu z PLC + mGKS we wszystkich ocenianych punktach końcowych, tj. wyniku IGA=0 lub 1, uzyskania 75% lub większej poprawy nasilenia choroby w skali EASI, redukcję punktacji w skali POEM, ponad 4-punktowej poprawy w skali NRS; redukcję powierzchni ciała pokrytej zmianami chorobowymi i redukcję w wyniku kwestionariusza CDLQI.

Odnaleziono wytyczne kliniczne, które rekomendują stosowanie dupilumabu w ocenianej populacji w przedmiotowym wskazaniu. Europejskie wytyczne Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej dotyczące zastosowania dupilumabu u dzieci i dorosłych z atopowym zapaleniem skóry w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (EAACI 2020) zalecają u pacjentów w wieku 6-11 lat stosowanie dupilumabu w przypadku niewystarczająco kontrolowanej choroby za pomocą miejscowych leków na receptę lub gdy te terapie

nie są wskazane. Wytyczne European Task Force on Atopic Dermatitis oraz Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (ETFAD/EADV 2020) rekomendują dupilumab w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujących się do terapii systemowej.

W analizie bezpieczeństwa nie zaobserwowano zgonów w raportowanych badaniach, a w przypadku zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania dupilumabu + mGKS z placebo + mGKS. W grupie dupilumabu w dawce 300 mg zareportowano natomiast istotnie statystycznie rzadsze występowanie astmy i infekcji skóry, a w przypadku dawki 200 mg rzadsze występowanie zaostrzeń atopowego zapalenia skóry i astmy.

Według ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Zdaniem ekspertów klinicznych, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent, powinno dojść do zmniejszenia stosowania cyklosporyny i doustnych GKS w analizowanej populacji dzieci.

#### Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie leku Dupixent + BSC w miejsce placebo +BSC. Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy w wariantcie podstawowym przewidywana liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego w I roku wyniesie , natomiast w II roku , co spowoduje . Analiza charakteryzuje się ograniczeniami ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji docelowej oraz modelowania utrzymującej się skuteczności leczenia .

. Związana z tym niepewność wpływa na wyniki analizy efektywności-kosztowej. Na rynku istnieją leki stosowane off-label, np. cyklosporyna, których cena jest znacznie niższa, a które nie zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej. Istnieje duża niepewność co do liczebności populacji docelowej.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Dupixent w populacji chorych z ciężką postacią AZS w wieku od 6 do 11 lat (HAS 2021, G-BA 2021, AWMSG 2021).

#### Główne argumenty decyzji

Wyniki badań naukowych wskazują, że oceniana technologia lekowa wykazuje skuteczność kliniczną w omawianym wskazaniu, akceptowalny profil bezpieczeństwa, a analiza ekonomiczna wskazuje na możliwą efektywność kosztową. Dodatkowo należy podkreślić brak refundowanej technologii w ciężkiej postaci AZS, zgodność z rekomendacjami klinicznymi, pozytywne oceny refundacyjne w innych krajach, a także możliwe korzystne działanie na choroby towarzyszące (np. astmę). Niepewność dotycząca analizy efektywności kosztowej i [REDACTED].

#### Uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że w przypadku pozytywnej opinii refundacyjnej lek, zgodnie z poprzednią pozytywną opinią Rady, powinien być dostępny we wszystkich grupach wiekowych od 11 do 18 roku życia. Przy określaniu ceny leku w mechanizmie RSS należy uwzględniać także praktykę kliniczną, w której skutecznym lekiem w tej grupie wiekowej jest np. cyklosporyna, a także aktualną cenę hurtową brutto innych populacjach.

Rada zwraca również uwagę na inne istotne obciążenia finansowe związane z leczeniem atopowego zapalenia skóry, w tym z kosztami środków pielęgnacyjnych/emolientów/immunosupresantów, w dużo większej grupie chorych.

#### **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 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.19.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: >Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)<”, data ukończenia: 26.05.2022 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 (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).*

**Zakres wyłączenia jawności:** *dane objęte oświadczeniem (Sanofi-Aventis 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:** *(Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).*





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 88/2022 z dnia 6 czerwca 2022 roku

w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną posaconazolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną posaconazolom we wskazaniach pozarejestacyjnych:*

*I. finansowanych w ramach listy aptecznej:*

- ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- nowotwory lite u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii.*

*II. finansowanych w ramach katalogu chemioterapii:*

- ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka - u dzieci do 18 roku życia:*
  - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;*
  - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia:*
  - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;*



- wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
- nowotwory lite - u dzieci do 18 roku życia:
  - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
  - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii.

#### **Uzasadnienie**

Rada Przejrzystości oceniła zasadność objęcia refundacją (Opinia Rady Przejrzystości nr 241/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 r.) i zasadność kontynuacji refundacji (Opinia Rady Przejrzystości nr 211/2019 z dnia 17 czerwca 2019 r.) leków zawierających substancję czynną posaconazol w wymienionych powyżej wskazaniach pozarejestacyjnych.

W okresie od ostatniej oceny Rady opublikowane zostały nowe wytyczne praktyki klinicznej: krajowe (PTHiT/PTOHD/PALG 2020), ogólnoeuropejskie (ECIL-8 2020, ESCMID/ECMM 2019) i amerykańskie (NCCN 2021 i ASCO 2020) oraz wyniki badań retrospektywnych skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej: Zhang 2020 i Maquera-Afaray 2022 w profilaktyce pierwotnej oraz Muggeo 2018 i Madney 2019 w profilaktyce wtórnej u pacjentów poniżej 18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie pozakonazolu w pierwotnej profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z chorobą nowotworową i wysokim ryzykiem wystąpienia zakażeń grzybiczych m. in. w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej oraz chłoniakach złośliwych ( ASCO 2020, ECIL-8 2020, ESCMID/ECMM 2019, PTHiT/PTOHD/PALG 2020, NCCN 2021) jako postępowanie z wyboru (PTHiT/PTOHD/PALG 2020) lub postępowanie opcjonalne ( ESCMID/ECMM 2019, ECIL-8 2020, ASCO 2020, NCCN 2021).

Wytyczne kliniczne rekomendują wtórną profilaktykę przeciwgrzybiczą u dzieci ukierunkowaną na wcześniej występujący czynnik etiologiczny, przy czym pozakonazol jako opcję terapeutyczną w tym wskazaniu wymieniają jedynie zalecenia krajowe (PTHiT/PTOHD/PALG 2020).

W retrospektywnym, obserwacyjnym, jednośrodkowym badaniu Zhang 2020 obejmującym pacjentów poniżej 18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną poddanych chemioterapii indukcyjnej wykazano 15 niższą szansę wystąpienia inwazyjnej choroby grzybiczej w grupie stosującej pozakonazol w profilaktyce pierwotnej w porównaniu do pacjentów niestosujących terapii profilaktycznej OR=0,423 (95% CI: 0,202; 0,886), p=0,023 oraz w porównaniu do pacjentów

stosujących flukonazol w profilaktyce pierwotnej OR=0,135 (95% CI 0,048; 0,357),  $p < 0,001$ . Zdiagnozowana lub podejrzewana inwazyjna choroba grzybicza (IFD) wystąpiła podczas chemioterapii indukcyjnej u 27/60 (45%) pacjentów niestosujących profilaktyki pierwotnej, u 18/70 (26%) pacjentów stosujących pozakonazol w profilaktyce pierwotnej oraz u 18/25 (72%) pacjentów stosujących flukonazol w profilaktyce pierwotnej. W badaniu wykazano, że profilaktyczne stosowanie pozakonazolu nie wiązało się z IS większym ryzykiem toksycznego uszkodzenia wątroby w porównaniu do pacjentów niestosujących pozakonazolu ( $p=0,583$  dla stopnia  $\geq 1$ ,  $p=0,163$  dla stopnia  $\geq 2$ ,  $p>0,99$  dla stopnia  $\geq 3$ ).

W retrospektywnym, jednośrodkowym badaniu Maquera-Afaray 2022 obejmującym pacjentów poniżej 13 r.ż. z nowotworami hematologicznymi, którzy otrzymywali chemioterapię lub po HSCT inwazyjna choroba grzybicza (IFD) wystąpiła u 5/47 (11%) stosujących pozakonazol w profilaktyce pierwotnej, w tym u 2/18 (11%) pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. W analizie bezpieczeństwa wykazano IS wzrost średnich wartości prób wątrobowych podczas profilaktycznego stosowania pozakonazolu w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem profilaktyki: ALT (70 vs 33,5 UI/l,  $p < 0,001$ ), AST (59 vs 30 UI/l,  $p < 0,001$ ). Po zakończeniu profilaktyki grzybiczej oznaczenia ALT i AST wróciły do wartości mieszczących się w zakresie normy. Objawy niepożądane związane z przewodem pokarmowym: ból brzucha 10/47 (18%) pacjentów, mdłości u 16 % pacjentów, biegunka u 7% pacjentów, wymioty u 4% pacjentów.

W retrospektywnym, wielośrodkowym badaniu Muggeo 2018 obejmującym pacjentów (N=15) z: ostrą białaczką limfoblastyczną (n=9), ostrą białaczką szpikową (n=2), chłoniakiem nieziarniczym (n=1), zespołem hemofagocytowym (n=1), anemią sierpowatą (n=1), glejakiem (n=1) w wieku 0-18 lat z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym (mukormykozą) po chemioterapii lub HSCT oceniono bezpieczeństwo zastosowania liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu I rzutu i profilaktycznego leczenia podtrzymującego (profilaktyka wtórna), w którym pozakonazol stanowił opcję terapeutyczną. Oceniane punkty końcowe: objawy niepożądane, śmiertelność, konieczność zmniejszenia dawek leków lub przerwania ich stosowania w ramach profilaktyki. Pozakonazol w profilaktyce wtórnej zastosowano u 9/15, która była kontynuowana u 6/9 (66,67%) pacjentów w okresie od 12-36 miesięcy. Śmiertelność wyniosła 8/15 (53%) pacjentów. Nie odnotowano: poważnych zdarzeń niepożądanych pozakonazolu, konieczności zmniejszenia dawki lub przerwania stosowania leku.

W retrospektywnym, jednośrodkowym badaniu Madney obejmującym pacjentów pediatrycznych z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym (N=45), w tym: z ostrą białaczką szpikową (n=22, 49%), z ostrą białaczką limfoblastyczną (n=17, 38%), z guzami litymi (n=5, 11%), po allogenicznej transplantacji szpiku (n=1, 2%) oceniono pozakonazol oraz terapię skojarzoną liposomalną

*amfoterycyną B i kaspofunginą w ramach profilaktyki wtórnej. Pozakonazol stosowało 16/45 (35%) pacjentów podczas kolejnych kursów chemioterapii. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. Terapię skojarzoną amfoterycyną B i kaspofunginą stosowało 3/45 (7%) pacjentów – wszyscy zmarli z postępującej choroby. Interwencję chirurgiczną zastosowano u 23/45 (51%) pacjentów. Powodzenie terapii osiągnięto u 30/45 (66%). Zakażenie grzybicze było główną przyczyną zgonu 15 pacjentów. Wskaźnik 12 tygodniowego przeżycia 77%.*

*W ramach przeprowadzonego przeglądu nie ujawniono nowych badań dotyczących zastosowania pozakonazolu w ramach pierwotnej lub wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej w chłoniakach złośliwych w populacji pediatrycznej spełniających kryteria włączenia do analizy.*

*W związku z powyższym Rada uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną pozakonazol w wymienionych wskazaniach.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), 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 ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.23.2022 Aneks do raportu nr: OT.4321.31.2019 „Pozakonazol we wskazaniach innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 2 czerwca 2022 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 89/2022 z dnia 6 czerwca 2022 roku  
o projekcie programu „Program wczesnego wykrywania nowotworów  
jelita grubego wśród mieszkańców Miasta Krosna w latach  
2022-2023”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program wczesnego wykrywania nowotworów jelita grubego wśród mieszkańców Miasta Krosna w latach 2022-2023”, pod warunkiem ograniczenia wieku populacji docelowej do 64 lat, wyboru realizatora programu zgodnie z wytycznymi zawartymi w poprzednio realizowanym Programie Badań Przesiewowych (PBP) raka jelita grubego (RJG), zorganizowania profilaktyki pierwotnej RJG oraz urealnienia kosztów realizacji programu.*

### Uzasadnienie

*Metodą przesiewową uznawaną za złoty standard diagnostyki RJG jest kolonoskopia. W rekomendacjach towarzystw naukowych wskazano, że działania polegające na prowadzeniu badań przesiewowych w kierunku RJG powinny w głównej mierze dotyczyć osób od 50 roku życia, zależnie od występujących czynników ryzyka.*

*Przedstawiony program zakłada wybór świadczeniodawcy spełniającego wymagania zawarte w rozporządzeniu Ministerstwa Zdrowia, dotyczącym świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS (badania kolonoskopowe). W poprzednio realizowanym PBP RJG wymagania dotyczące realizatorów programu były inne, umożliwiające wykonanie kolonoskopii wysokiej jakości oraz wymaganej jednoczesowej realizacji procedur terapeutycznych tj. polipektomii zmian do średnicy nawet 15 mm. Wskazane jest utrzymanie tych warunków, sprawdzonych w ogólnopolskim PBP, gdyż tak realizowane badania i zabiegi wykonane w ramach badań profilaktycznych mogą znacząco wpłynąć na zmniejszenie zapadalności na RJG.*

*Program powinien obejmować także profilaktykę pierwotną tj.: zwalczanie otyłości i nieprawidłowego żywienia, ograniczenie stosowania szkodliwych używek, w szczególności palenia tytoniu i picia alkoholu, promowanie aktywności fizycznej i zdrowego stylu życia.*



Zgodnie z realizowanym do 2021 roku ogólnopolskim Programem Badań Przesiewowych RJG oraz poprzednim stanowiskiem Rady, populacja docelowa (u której wykonywane są badania kolonoskopowe) powinna być ograniczona do osób w wieku maksymalnie 64 lat.

Konieczna jest ponowna wycena kosztów jednostkowych programu, szczególnie kosztów badania kolonoskopowego, które w założeniu programu powinno obejmować jednoczasowy zabieg polipektomii u chorych tego wymagających (i spełniających kryteria ich wykonania zgodnie z wytycznymi PBP RJG realizowanego do końca 2021), w taki sposób, aby program nie generował powtórnych badań i zabiegów endoskopowych w tej grupie chorych.

Program po uwzględnieniu ww. uwag będzie zgodny ze stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 26/2022 z dnia 28 lutego 2022 roku, w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki nowotworu jelita grubego.

#### Uwaga Rady

Zgodnie z rekomendacjami Unii Europejskiej programy badań przesiewowych powinny być zorganizowane. W związku z tym program badań przesiewowych raka jelita grubego powinien być centralnie ukształtowany, prowadzony i koordynowany, co ma zapewnić równy dostęp do badań przesiewowych, diagnostyki pogłębionej i dalszego leczenia oraz wysoką jakość realizacji badań przesiewowych. Istotą zorganizowanych programów jest powołanie centralnego ośrodka koordynującego, obejmującego specjalistów odpowiedzialnych za kontrolę jakości, szkolenie oraz ewaluację prowadzonych programów.

#### **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 nr: OT.431.28.2022 „Program wczesnego wykrywania nowotworów jelita grubego wśród mieszkańców Miasta Krosna w latach 2022-2023”, czerwiec 2022 oraz Raportu nr: OT.434.1.2022 „Profilaktyka nowotworu jelita grubego” z lutego 2022 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 90/2022 z dnia 6 czerwca 2022 roku

o projekcie programu „Program wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkanek Krosna na lata 2022-2023”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkanek Krosna na lata 2022-2023”, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej w części diagnostycznej oraz uwzględnienia uwag Rady i uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Rak piersi stanowi około 23% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet i jest przyczyną około 14% zgonów w tej subpopulacji.*

*Głównym założeniem projektu programu jest „poprawa zgłaszalności na badania profilaktyczne w kierunku raka piersi mieszkanek Krosna w wieku 40-49 lat oraz 70+ w latach 2022-2023”. Populację docelową stanowią kobiety zamieszkujące miasto Krosno w wieku 40-49 lat oraz 70+. Liczbę kobiet uczestniczących w ankiecie kwalifikującej oszacowano na 220 rocznie, natomiast liczbę kobiet skierowanych na badanie mammograficzne na 200 rocznie. Łącznie programem ma zostać objęte 440 kobiet w zakresie działań kwalifikacyjnych oraz 400 kobiet w zakresie działań diagnostycznych.*

*W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie działań edukacyjnych (wykłady), instruktażu samobadania piersi (wśród kobiet w wieku 40-49 lat), badania mammograficznego oraz konsultacji lekarskiej w przypadku nieprawidłowego wyniku badania MRTG. Program zakłada też przekazanie uczestnikom ankiet satysfakcji oraz sporządzenie przez lekarza krótkiej notatki/raportu na temat stanu zdrowia pacjenci i przesłanie jej do lekarza POZ.*

*Projekt przewiduje monitorowanie i ewaluację programu. Koszt całkowity programu to 61 400 zł (30 700 zł rocznie). W ramach kosztów jednostkowych wymieniono: ankietę kwalifikującą do badania MRTG - 10 zł, instruktaż samobadania piersi - 20 zł, badanie mammograficzne - 100 zł, konsultację lekarską - 100 zł, akcję informacyjno-edukacyjną - 2 500 zł, monitorowanie i ewaluację - 1 000 zł.*



W opinii Rady Przejrzystości nr 49/2021 z dnia 29 marca 2021 roku w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki raka piersi uznano za zasadne finansowanie działań informacyjno-edukacyjnych, przygotowanych na podstawie planu edukacji zawierającego treści oparte o przykłady najskuteczniejszych interwencji edukacyjnych, metody i techniki oraz narzędzia, a także interwencji nacelowanych na modyfikację stylu życia oraz działań organizacyjnych, ułatwiających pacjentkom korzystanie z badania w czasie pracy. Wskazano również na konieczność rozważenia włączenia do badań przesiewowych możliwości wykonywania badań mammograficznych w grupie wiekowej 45-49 lat. W uzasadnieniu opinii zaznaczono, że populację docelową działań profilaktycznych, ukierunkowanych w głównej mierze na badania przesiewowe, stanowią kobiety w grupie wiekowej 50-69 lat. W przypadku kobiet między 40 a 49 r.ż. zwiększa się ryzyko potencjalnej szkody, która może przewyższać korzyści wynikające z przeprowadzania badań mammograficznych.

W ocenie Rady Przejrzystości:

- Projekt wymaga dopracowania brzmienia celu głównego i celów szczegółowych, skorygowania przyjętych wskaźników w ramach oceny zgłaszalności oraz usunięcia rozbieżności w zakresie liczby kobiet, które mają być objęte instruktażem samobadania piersi.
- W projekcie jest brak konkretnych kryteriów kwalifikacji do badania mammograficznego, mimo że zaplanowano przeprowadzenie ankiety kwalifikującej, która zawiera pytania dotyczące czynników ryzyka oraz objawów potencjalnie pozwalających na podejrzenie nowotworu piersi. W ankiecie wskazano, że „do udziału w programie kwalifikują się osoby, które na przynajmniej jedno pytanie w części I lub II odpowiedziały tak”. Kryteria te powinny zostać wprost przewidziane w opisie programu, bowiem do części diagnostycznej winny być kwalifikowane wyłącznie kobiety, które mają wskazania do wykonania badania mammograficznego w postaci występowania przynajmniej jednego z czynników ryzyka albo zaobserwowały niepokojące objawy chorobowe.
- Projekt należy uzupełnić o zapisy wprost zobowiązujące realizatora do indywidualnego omówienia z pacjentkami zarówno korzyści, jak i szkód, które mogą wynikać z wykonania badania przesiewowego. W ramach zagrożeń należy szczególną uwagę poświęcić podwyższonemu ryzyku uzyskania wyniku fałszywie pozytywnego i wynikających z tego następstw, takich jak niepotrzebne wykonanie inwazyjnych procedur diagnostycznych.
- Przedział wieku stosowany w kwalifikacji do części diagnostycznej powinien zostać zawężony do 45-49 oraz 70-74 lat. Wytyczne niektórych towarzystw



*naukowych dopuszczają rozszerzenie przedziału wiekowego w populacji docelowej, w tym poniżej 50 r.ż., jednak decyzja w tym zakresie powinna być podejmowana indywidualnie. Znaczna część wytycznych pozytywnie odnosi się do wykonywania mammografii w populacji kobiet między 70 a 74 r.ż. (ACP 2019, SEOM 2019, ACP 2019, ESMO 2019, CTFPHC 2018, ECOG 2017, USPSTF 2016, EUSOMA 2012).*

#### **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 nr: OT.431.29.2022 „Program wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkanki Krosna na lata 2022-2023”, czerwiec 2022 oraz raportu nr: OT.434.2.2021 „Profilaktyka raka piersi” z marca 2021 r.