



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.11.2022.LA

**Protokół nr 10/2022**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 7 marca 2022 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

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

1. Maciej Karaszewski
2. Marcin Lipowski
3. Adam Maciejczyk
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Jakub Pawlikowski
7. Rafa Suwiński
8. Piotr Szymański
9. Janusz Szyndler
10. Monika Urbaniak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lamzede (welmanaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU-LV we wskazaniu: homocystynuria.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Arginine Veyron (argininum) we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozałeczne); lizynuryczna nietolerancja białka.
6. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program profilaktyki retinopatii cukrzycowej w województwie wielkopolskim – II edycja”.



7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną acidum mycophenolicum we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.
9. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną everolimusum we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.
10. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.
11. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.
12. Zakończenie posiedzenia.

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

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

**Ad 2.** Analityk Agencji przedstawił dane w zakresie leku Lamzede (wniosek refundacyjny) we wskazaniach dot. alfa-mannozydozy.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta z dziedziny medycyny zajmującej się chorobami rzadkimi, dopuszczonego do wzięcia udziału w posiedzeniu, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Jakub Pawlikowski, Janusz Szyndler, Rafał Suwiński i Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, czy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Propozycję stanowiska Rady w zakresie leku Forxiga (wniosek refundacyjny) we wskazaniach dot. przewlekłej choroby nerek przedstawił Michał Myśliwiec.

Wobec braku głosów w dyskusji Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji przedstawił dane w zakresie leków HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU-LV (import docelowy) we wskazaniu dot. homocystynurii. Propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji Rady i formułowaniu stanowiska Rady uczestniczyli: Michał Myśliwiec i Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji przedstawił dane w zakresie leku Arginine Veyron (import docelowy) we wskazaniach dot. zaburzeń cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemii typu I, padaczki (drgawki pirydoksynozależne); lizynurycznej nietolerancji białka. Propozycję stanowiska Rady przedstawił Rafał Suwiński.

Wobec braku głosów w dyskusji Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych, Adam Maciejczyk był nieobecny podczas głosowania) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej Województwa Wielkopolskiego z zakresu profilaktyki retinopatii cukrzycowej, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Janusz Szyndler, Jakub Pawlikowski i Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną acidum mycophenolicum we wskazaniach dot. stanu po przeszczepie przedstawił Marcin Lipowski.

Wobec braku głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8.** Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniach dot. stanu po przeszczepie przedstawiła Monika Urbaniak.

W dyskusji Rady i formułowaniu treści opinii uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Piotr Szymański, Janusz Szyndler i Monika Urbaniak. Wobec braku dalszych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną everolimusum we wskazaniach dot. stanu po przeszczepie przedstawił Adam Maciejczyk.

Wobec braku głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 10.** Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniach dot. chorób autoimmunizacyjnych przedstawił Tomasz Młynarski.

Wobec braku głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 11.** Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniach dot. chorób autoimmunizacyjnych przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

**Ad 12.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:27.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 17/2022 z dnia 7 marca 2022 roku

w sprawie oceny leku Lamzede (welmanaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”

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

- *Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, EAN 08025153000761;*
- *Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 5, fiol. proszku, EAN 08025153000754;*
- *Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 10, fiol. proszku, EAN 08025153000747;*

*w ramach programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Alfa-mannozydoza to dziedziczna, lizosomalna choroba spichrzeniowa, charakteryzująca się niedoborem odporności, dysmorfią twarzy i szkieletu, upośledzeniem słuchu i niepełnosprawnością intelektualną. Wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby: typ 1 – łagodny, typ 2 – umiarkowany i typ 3 – ciężki. Alfa-mannozydoza jest uznawana za chorobę ultraradką. Występuje około 1 raz na 500 000 żywych urodzeń. Rokowanie długoterminowe określone jest jako złe. Postępujące zwyrodnienie nerwowo-mięśniowe i szkieletowe prowadzi do uzależnienia od wózka inwalidzkiego.*

*Welmanaza alfa jest lekiem stanowiącym enzymatyczną terapię zastępczą (ETZ) w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą typu 1 i 2 (łagodną do umiarkowanej). Według szacunków, na terenie Polski może żyć aktualnie kilku pacjentów z rozpoznaniem alfa mannozydazy.*



### Dowody naukowe

Dowody na efektywność kliniczną pochodzą z dwóch badań klinicznych: rhLAMAN-05 oraz z badania rhLAMAN-10. Badanie rhLAMAN-05 to wieloośrodkowa, podwójnie zamaskowana, randomizowana próba kliniczna, w której oceniano, w okresie 12 miesięcy, efektywność kliniczną welmanazy alfa (VA) (n=15) w porównaniu z placebo (PLC) (n=10), w populacji pacjentów z alfa mannozydozą w wieku od  $\geq 5$  do  $\leq 35$  lat.

W wyniku terapii uzyskano istotny spadek stężenia oligosacharydów w osoczu, zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i względnych, jak również istotny wzrost stężenia IgG [g/l]. Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnie statystycznie różnic między grupami (w tym dla drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiany wyniku w teście wchodzenia po schodach 3MSCT), w teście 6MWT, pod względem zmiany wartości FVC% ( $p > 0,05$ ). W zakresie analizowanych punktów końcowych korzystniejsze wyniki obserwowano w subpopulacji pediatrycznej. W fazie przedłużonej badania dodatkowo zaobserwowano utrzymywanie się efektywności w zakresie wpływu na poziom oligosacharydów w osoczu oraz osiągnięto istotną zmianę w zakresie wartości FVC% w grupie kontynuujących leczenie. W długoterminowym badaniu otwartym rhLAMAN-10 wykazano natomiast, że leczenie VA pacjentów z alfa-mannozydozą, prowadzi między innymi do istotnego spadku stężenia oligosacharydów, poprawy wyniku uzyskanego w teście 3MSCT, poprawy FVC%, FVC, FEV1 oraz PEF, poprawy funkcji poznawczych oraz jakości życia (wynik wskaźnika EQ-5D-5L).

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie wymienionych badań wykazała istotnie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (5 zdarzeń, z których jedno uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem) natomiast nie wykazano różnic pod względem działań niepożądanych ogółem. W obu badaniach nie raportowano zgonów.

### Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie WA+BSC w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]

[redacted] Analiza wpływu na budżet wykazała z kolei, że objęcie refundacją leku Lamzede będzie się wiązało [redacted]

Rekomendacje refundacyjne są rozbieżne. Agencja niemiecka GBA (2018) wydała rekomendację pozytywną, francuska HAS (2018) warunkowo pozytywną, a brytyjska NICE (2018) negatywną. W pozytywnych opiniach wskazuje się na dodatkową korzyść związaną z terapią, jednakże zwraca się uwagę na ograniczone dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa.

*NICE 2018 zwróciło uwagę na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności związane z modelem ekonomicznym i wysokie koszty terapii.*

**Główne argumenty decyzji**

*Dowody kliniczne wskazują na umiarkowaną skuteczność terapii substytucyjnej w zakresie ocenianych punktów końcowych, z nieco wyższą efektywnością w młodszej subpopulacji. Ultra-rzadki charakter choroby powoduje, że przeprowadzenie odpowiednich badań wysokiej jakości jest trudne, niemniej do chwili obecnej podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wyników badań, wymaganych przez EMA, prowadzonych od 2018 r.*

*Efektywność kosztowa leczenia jest [redacted]. Ze względu na bardzo ograniczoną populację docelową, obciążenie budżetu płatnika publicznego jest umiarkowane.*

*W związku z powyższym, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.56.2019 „Lamzede (welmanaza alfa) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”. Data ukończenia: 24.02.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Chiesi Poland sp. z o.o.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Chiesi Poland 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:** Chiesi Poland sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 18/2022 z dnia 7 marca 2022 roku

w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884 we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.*

*Rada Przejrzystości uważa, że mechanizm dzielenia ryzyka (RSS) [redacted] umowę limitującą zużycie (CAP), przewidującą pokrycie przez wnioskodawcę kosztów leczenia chorych nadmiarowych (ponad liczbę przewidzianą we wniosku).*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Wniosek dotyczy zawężonego wskazania zarejestrowanego, czyli stosowania dapagliflozyny (DAPA) u osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) z GFR <60 i ≥25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz białkomoczem, co jest zgodne z zapisami ChPL Forxiga. Lek ma być stosowany w grupach z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem postępu PChN i jej powikłań. Produkt leczniczy Forxiga nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu, ale był oceniany w leczeniu cukrzycy (4 razy) i niewydolności serca (1 raz). Pierwsze decyzje z 2013 i 2015 r., dotyczące terapii i pacjentów z cukrzycą typu 2, były negatywne, ze względu na ograniczenia dowodów naukowych. W pozytywnych ocenach z 2019 i 2020 r. i rekomendacjach Prezesa wskazywano na konieczność [redacted] instrumentu dzielenia ryzyka.*





### Dowody naukowe

Włączone do analizy badanie DAPA-CKD obejmuje szerszą populację niż wnioskowana, tj. pacjentów z eGFR 25-75ml/min/1,73m<sup>2</sup> i albuminurią 200-5000 mg/g kreatyniny. Wnioskodawca przedłożył jednak wyniki nieopublikowanej analizy podgrupy pacjentów z GFR  $\geq 25$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Tylko niewielki odsetek pacjentów miał albuminurię ponad 5000 mg/g kreatyniny. Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,4 roku (mediana), w populacji pacjentów z eGFR  $\geq 25$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wiązało się z istotną statystycznie redukcją zgonu, niezależnie od przyczyny, o [REDAKTOWANO] oraz złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca o [REDAKTOWANO]. Zastosowanie DAPA w analizowanej podgrupie wiązało się także z istotną statystycznie, [REDAKTOWANO] redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ( $\geq 50\%$  redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych albo sercowo-naczyniowych). [REDAKTOWANO]

Do dodatkowej analizy włączono 7 badań RCT, z czego 3 dotyczyły podobnej populacji do wnioskowanej (DELIGHT, DERIVE, DIAMOND). Badania te potwierdziły skuteczność i dobrą tolerancję DAPA, choć zastosowanie DAPA vs PLC wiązało się z przejściową redukcją eGFR (mediany odpowiednio: 2,35,-2,49 i -6,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania wnioskowanej technologii stosowanej w skojarzeniu z terapią standardową z placebo, rozumianym jako standardowa terapia na podstawie badania RCT-DAPA-CKD. Analiza użyteczności kosztów wykazała, iż terapia z zastosowaniem dapagliflozyny (Forxiga) jest droższa i skuteczniejsza od placebo. Oszacowany ICUR, z perspektywy NFZ, wyniósł 5 228 PLN/QALY [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Przeprowadzona analiza probabilistyczna wykazała stabilność oszacowań przyjętych wariantów analizy. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, iż wszystkie uzyskane wyniki były znacznie poniżej progu opłacalności.

Refundacja Forxiga będzie wiązała się ze wzrostem wydatków, z perspektywy płatnika publicznego, o [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. Z perspektywy wspólnej, objęcie refundacją leku Forxiga wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Jest bardzo prawdopodobne,

że liczba chorych leczonych DAPA będzie większa niż wnioskowana

Odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną HAS 2021. W dniu 9 marca 2022 r. zostanie opublikowana pozytywna rekomendacja NICE dotycząca stosowania DAPA w podobnym wskazaniu.

#### Główne argumenty decyzji

1. DAPA zmniejsza śmiertelność, szczególnie z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca u pacjentów z PChN i albuminurią, nietolerujących lub leczonych nieskutecznie ACEi lub ARB.
2. DAPA zmniejszała także postęp niewydolności nerek i była dobrze tolerowana.
3. Koszt DAPA jest znacznie niższy od progu opłacalności, ale wydatki płatnika i pacjenta wzrosną dość znacznie.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.22.2021 „Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Data ukończenia: 22 lutego 2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca Pharma Poland 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:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 19/2022 z dnia 7 marca 2022 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU-LV we wskazaniu: homocystynuria

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

- *HCU Anamix Junior*
- *HCU Anamix Infant*
- *HCU Cooler*
- *HCU Express*
- *HCU Lophlex LQ*
- *HCU gel*
- *HCU-LV*

*we wskazaniu: homocystynuria.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Homocystynuria jest uwarunkowaną genetycznie chorobą, spowodowaną deficytem  $\beta$ -syntazy cystationiny. Konsekwencjami choroby są nieprawidłowy rozwój kości, wady wzroku i zaburzenia neurologiczne, a także zwiększone ryzyko przedwczesnej miażdżycy zakrzepicy żyłnej. Szacunkowa częstość występowania homocystynurii to 1:100 000-200 000. Istnieją dwie postacie homocystynurii: pirydoksynozależna i pirydoksynoniezależna (o gorszym rokowaniu).*

*Aktualne postępowanie lecznicze obejmuje stosowanie (w zależności od tego, czy dana postać odpowiada na pirydoksynę) odpowiednio witaminy B6 lub betainy bezwodnej, wraz z ograniczeniem zawartości metioniny w diecie. Postępowanie to jest skuteczne w ograniczonym zakresie.*

*Preparaty HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU LV przeznaczone są do stosowania u pacjentów z homocystynurią. Zawierają mieszanek aminokwasów bez metioniny, z czego*



wszystkie zawierają cystynę, natomiast jedynie HCU Anamix Infant zawiera kwas L-glutaminowy. Ponadto w ich skład wchodzi węglowodany, witaminy i minerały i pierwiastki śladowe.

### Dowody naukowe

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych interwencji. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania ankietowe: europejskie Adam 2013 oraz australijskiego Morrison 2021.

Celem badania Adam 2013 było porównanie obecnego postępowania dietetycznego w ośrodkach europejskich u pacjentów z homocystynurią niereagujących na witaminę B6. Wyniki leczenia nie były raportowane. Udział wzięło 29 europejskich ośrodków zajmujących się dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi. Wyniki wskazały, że w homocystynurii niereagującej na witaminę B6 nie było jednolitego podejścia w stosunku do postępowania dietetycznego i leczenia, jednak wydaje się, że znaczenie ma tutaj wiek pacjenta. Zalecanie restrykcyjnych spadło wraz z wiekiem pacjentów, co wiąże się z gorszym przestrzeganiem przez nich zaleceń.

Zgodnie z wynikami badania Morrison 2021 odnotowane całkowite stężenie homocysteiny w osoczu (HCY) było znacznie wyższe przed leczeniem w porównaniu do poziomu podczas leczenia (tj. w czasie badania) w grupie wszystkich pacjentów z homocystynurią oraz w każdej z podgrup. Odnotowane różnice były istotne statystycznie. W każdej z grup stosowano mieszanki l-aminokwasów (nie wyszczególniono nazw handlowych), dietę niskobiałkową, betainę oraz witaminy doustne. Diety niskobiałkowe ( $p = 0,001$ ), suplementy aminokwasowe niezawierające metioniny ( $p = 0,01$ ) i betaina ( $p < 0,05$ ) były wykorzystywane przez istotnie wyższy odsetek pacjentów niereagujących na pirydoksynę niż u pacjentów odpowiadających na leczenie pirydoksyną.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają wprowadzenie diety ubogiej w metioninę oraz dodatkową suplementację substytutem białka zawierającym mieszankę l-aminokwasów oraz dodatek minerałów, w szczególności w populacji nie reagującej na pirydoksynę. W wytycznych europejskich E-HOD 2016 oraz zaleceniach polskich nie wskazano konkretnych substytutów białka, natomiast w wytycznych Clinical Paediatric Dietetics – BDA 2020 wymieniono jako przykładowe produkty oceniane środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego wskazując, że dostępnych jest szereg specyficznych dla wieku, wolnych od metioniny i wzbogaconych o cystynę substytutów białka.

### Problem ekonomiczny

Refundacja nie będzie wiązała się z istotnym obciążeniem dla płatnika publicznego.

### Główne argumenty decyzji

*Zgodnie z bardzo ograniczonymi publikacjami oraz wytycznymi klinicznymi i stanowiskiem eksperta, stosowanie ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z homocystynurią, w szczególności u pacjentów nieodpowiadających na leczenie pirydoksyną, może przynosić korzyść zdrowotną. Prognozowana populacja obejmuje kilkanaście osób, w związku z tym wydawanie zgód na refundację nie powinno stanowić nadmiernego obciążenia dla płatnika publicznego.*

### **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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) 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 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.1.2022 „HCU Anamix Junior, HCU Anamix Infant, HCU Cooler, HCU Express, HCU Lophlex LQ, HCU gel, HCU LV we wskazaniu homocystynuria”. Data ukończenia: 2.03.2022 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 20/2022 z dnia 7 marca 2022 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Arginine  
Veyron (argininum) w wielu wskazaniach

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Arginine Veyron (argininum), syrop 3g/15 ml, opakowanie po 250 ml, we wskazaniach:*

- *zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC),*
- *cytrulinemia typu I,*
- *padaczka (drgawki pirydoksynozależne),*
- *lizynuryczna nietolerancja białka.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Rada Przejrzystości wydała w dniu 18 czerwca 2018 r. pozytywne Stanowisko nr 63/2018, a Prezes Agencji w dniu 22 czerwca 2018 r. pozytywną Rekomendację nr 62/2018 dla produktu: Arginine Veyron (arginine hydrochloride), we wskazaniach:*

- *drgawki pirydoksynozależne,*
- *heteroplazmia – objawy zespołu MELAS,*
- *zespół MELAS,*
- *zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt OTC,*
- *zaburzenia cyklu mocznikowego – cytrulinemia typu I.*

*Aktualne stanowisko odnosi się do zaktualizowanych danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej. W ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia nie uwzględniło wskazania heteroplazmia – objawy zespołu MELAS i zespół MELAS, natomiast uwzględniło dodatkowo lizynuryczną nietolerancję białka.*



### Dowody naukowe

*W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano nowych badań odnoszących się do omawianego zagadnienia. Jednocześnie, w odniesieniu do dowodów naukowych, dotyczących lizynurycznej nietolerancji białka (wskazanie wcześniej nie analizowane) odnaleziono retrospektywne badanie Simell 1975, potwierdzające zasadność stosowania argininy. Odnaleziono też opis przypadku Minet 2020, dotyczący chorej z drgawkami pirydoksynozależnymi. Po włączeniu argininy, odnotowano poprawę stanu klinicznego chorej. Arginina jest lekiem dobrze tolerowanym.*

*Zgodnie z opisanymi rekomendacjami: Raina 2020, Haberle 2012/2019, BIMDG 2018, AWMF 2018 postępowanie terapeutyczne w poszczególnych zaburzeniach cyklu mocznikowego (deficycie OTC i cytrulinemii typu I) i powodowanej przez nie hiperamonemii jest podobne. Stosuje się wymiatacze amoniaku, czyli np.: benzoesan sodu i fenylomaślan sodu oraz półprodukty cyklu mocznikowego (L-argininę lub L-cytrulinę). Podawanie argininy i/lub cytruliny ma na celu maksymalizację wydalania amoniaku w cyklu mocznikowym. W przypadku padaczki pirydoksynozależnej wytyczne Coughlin 2020 zalecają suplementację pirydoksyny, ograniczenie spożycia lizyny, a także suplementację argininy.*

### Problem ekonomiczny

*Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, cena 1 opakowania produktu leczniczego Arginine Veyron wynosi 60,00 PLN netto. Łączna kwota zgód na refundację analizowanego produktu w latach 2020 – 2021 r. wyniosła ok. 44,82 tys. PLN netto. Liczba osób ubiegających się o refundację wyniosła 9, sprowadzono łącznie 747 opakowań produktu.*

### Główne argumenty decyzji

*Rekomendacje kliniczne i dostępne dowody naukowe jednoznacznie wskazują na aktywność kliniczną argininy w omawianych wskazaniach. Rzadkość schorzenia i akceptowalne koszty sprawiają, że refundacja leku Arginine Veyron nie stanowi znaczącego obciążenia dla płatnika publicznego.*

### **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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) 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 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.41.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.20.2018) „Produkt leczniczy Arginine Veyron we wskazaniach: zaburzenia cyklu mocznikowego – deficyt transkarbamoilazy ornityny (OTC), cytrulinemia typu I, padaczka (drgawki pirydoksynozależne), lizynuryczna nietolerancja białka”. Data ukończenia: 02.03.2022 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 32/2022 z dnia 7 marca 2022 roku  
o projekcie programu „Program profilaktyki retinopatii cukrzycowej  
w województwie wielkopolskim – II edycja”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki retinopatii cukrzycowej w województwie wielkopolskim – II edycja”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz zawartych w raporcie AOTMiT.*

### Uzasadnienie

*Przedmiotem oceny jest projekt badań przesiewowych w kierunku wykrywania retinopatii cukrzycowej przy pomocy automatycznego systemu oceny dna oka, obejmujący również działania edukacyjne. Populację docelową stanowią osoby chore na cukrzycę, powyżej 18 roku życia, zamieszkujące województwo wielkopolskie, a także personel medyczny w zakresie działań szkoleniowych. Program został zaplanowany na 3 lata.*

*Szacunki epidemiologiczne wskazują, że retinopatia cukrzycowa może dotyczyć na terenie województwa wielkopolskiego nawet kilkanaście tysięcy osób, co wskazuje na istotność problemu zdrowotnego. Prowadzenie badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej jest niezbędne dla właściwego procesu diagnostyczno-terapeutycznego. W treści projektu odniesiono się w sposób szczegółowy do sytuacji epidemiologicznej, przedstawiając dane światowe, ogólnopolskie i regionalne. Uwzględniono inne wymagane elementy prawidłowego programu polityki zdrowotnej, w tym budżet całkowity i jednostkowy, a także wiele uwag Rady wyrażonych w trakcie oceny poprzedniej edycji programu.*

*Możliwość zastosowania w badaniu przesiewowym aparatu do automatycznej oceny dna oka znajduje potwierdzenie w odnalezionych wytycznych (PTD 2021, ADA 2017, CDA 2018, AAO 2014/AAO 2017, NICE 2005), wtórnych dowodach naukowych (Norgaard 2018, Labirus 2018, Kawaguchi 2018, Shi 2015) oraz w opinii ekspertów klinicznych z zakresu okulistyki i diabetologii. Proponowana interwencja może zredukować obciążenie pracą lekarzy okulistów (36,3%-60% wg Noorgard 2018).*



*Interwencja w postaci badań przesiewowych wykorzystujących zautomatyzowane systemy oceny zdjęć dna oka wydaje się również kosztowo efektywna, w stosunku do standardowego postępowania, tj. badania przez okulistę (Pasquel 2017). Należy jednak pamiętać, że takie badanie nie zastępuje pełnego badania okulistycznego, a jego wyniki powinny być interpretowane przez specjalistę w dziedzinie okulistyki (CDA 2018, AAO 2014/AAO 2017, Shi 2015). Dlatego słusznie w programie przewidziano udział lekarzy okulistów, którzy mają nadzorować działanie programu poprzez weryfikację części wyników badań.*

*Pozytywnie należy ocenić, że na podstawie doświadczeń zdobytych podczas realizacji poprzedniej edycji programu, przewidziano na obecny okres jego realizacji udział dodatkowych osób wspomagających funkcjonowanie programu, tj. specjaliści ds. badań (będzie odpowiadał za organizację badań, weryfikację poprawności funkcjonowania aparatury oraz oprogramowania), a także eksperta ds. medycznych (odpowiedzialnego za poprawność metodologiczną badań, zakres materiałów edukacyjnych, opiniowanie i interweniowanie w przypadku niejasności w toku badań).*

**Uwagi Rady:**

- *Rada podkreśla konieczność uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT, dotyczących modyfikacji celów oraz wskaźników efektywności i monitorowania, aby umożliwić lepszą ewaluację programu.*
- *Należy również wypracować procedurę skoordynowania działań w programie z opieką na poziomie POZ poprzez informowanie lekarza POZ o podjętych działaniach u pacjenta diabetologicznego w kierunku potwierdzenia/wykluczenia retinopatii cukrzycowej (AAO 2014/AAO 2017).*

**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.431.6.2022 „Program profilaktyki retinopatii cukrzycowej w województwie wielkopolskim – II edycja” realizowany przez: Województwo Wielkopolskie, Warszawa, marzec 2022 oraz Aneksu „Programy z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy – wspólne podstawy oceny” z kwietnia 2016 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 33/2022 z dnia 7 marca 2022 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną acidum mycophenolicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną acidum mycophenolicum we wskazaniu pozarejestacyjnym: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.*

#### Uzasadnienie

*W dniu 15 kwietnia 2019 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 110/2019), dotyczącą kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną kwas mykofenolowy w ocenianym wskazaniu. Niniejsza opinia zawiera aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie nowych wytycznych oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej.*

*Po transplantacji kończyny, rogówki, tkanek lub komórek stosuje się podobne leki immunosupresyjne jak po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Podstawowym składnikiem schematów leczenia immunosupresyjnego są inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna A oraz takrolimus. Kwas mykofenolowy (MPA) jest czynną cząsteczką dwóch leków (MMF i jego soli sodowej). Badania wskazują na taką samą skuteczność MMF i mykofenolanu sodu u chorych po przeszczepieniu nerki. Coraz częściej stosowane pochodne kwasu mykofenolowego zastępują azatioprynę.*

*Zgodnie z przedstawionymi wynikami metaanaliz oraz badań pierwotnych, kwas mykofenolowy, takrolimus oraz sirolimus wykazują skuteczność w zakresie stosowania we wskazaniu stan po przeszczepie rogówki lub komórek. Większość publikacji odnosi się do stosowania ww. substancji jako profilaktyki GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi). W metaanalizie Yu 2021 stosowanie miejscowe takrolimusu, mykofenolanu mofetylu i cyklosporyny A uznano*



*za obiecujące postępowanie zapobiegające odrzuceniu przeszczepu w przypadku keratoplastyki penetrującej wysokiego ryzyka.*

*W jednośrodkowym, randomizowanym prospektywnym badaniu Ramzi 2021 stwierdzono, że połączenie MMF, cyklosporyny i metotreksatu jest lepsze od standardowego schematu cyklosporyny i metotreksatu w profilaktyce GVHD po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych zgodnych z antygenami zgodności tkankowej (HLA) z powodu ostrej białaczki.*

*W najnowszych wytycznych polskich transplantologów (PTT 2021) pochodne kwasu mykofenolowego (podobnie jak takrolimus, ewerolimus i sirolimus) zostały uznane za podstawowe leki immunosupresyjne. Zalecany podstawowy protokół leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu kończyny górnej obejmuje m.in. stosowanie mykofenolanu mofetylu. Europejskie wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia GVHD po przeszczepieniu komórek macierzystych w celu leczenia złośliwych nowotworów hematologicznych wśród substancji stosowanych w profilaktyce GVHD wskazują takrolimus i mykofenolan mofetylu. Rekomendacje amerykańskie dotyczące zapobiegania i postępowania w przypadku wystąpienia GVHD po przeszczepieniu krwi pępowinowej wskazują, że w USA i w Europie najczęściej stosowanym schematem profilaktycznym zapobiegającym GVHD jest inhibitor kalcyneuryny, np. cyklosporyna-A lub takrolimus, w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu.*

#### **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.4220.10.2022 Aneks do opracowania nr: OT.4321.16.2019 „Kwas mykofenolowy, azatiopryna, ewerolimus, takrolimus, sirolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”. Data ukończenia: 3 marzec 2022 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 34/2022 z dnia 7 marca 2022 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.*

#### Uzasadnienie

*W dniu 15 kwietnia 2019 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 111/2019), dotyczącą kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum w ocenianym wskazaniu.*

*Zalecenia ogólne, odnoszące się do terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządu, wskazują następujące substancje czynne jako mające zastosowanie: acidum mycophenolicum, azathioprinum, everolimusum, tacrolimusum, sirolimusum.*

*Wprawdzie azatiopryna została wskazana jako lek o ograniczonym zastosowaniu, z uwagi na jej słabsze działanie w porównaniu z pochodnymi kwasu mykofenolowego. Takrolimus, pochodne kwasu mykofenolowego, ewerolimus i sirolimus zostały uznane za podstawowe leki immunosupresyjne, jednak nadal znajduje zastosowanie u wybranych chorych kontynuujących rozpoczęte leczenie lub wymagających azatiopryny ze względu na działania niepożądane innych leków. Z tego powodu Rada uznaje za zasadne kontynuowanie refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.*



**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.4220.10.2022 Aneks do opracowania nr: OT.4321.16.2019 „Kwas mykofenolowy, azatiopryna, ewerolimus, takrolimus, sirolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”. Data ukończenia: 3 marzec 2022 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 35/2022 z dnia 7 marca 2022 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną everolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną everolimus we wskazaniu pozarejestacyjnym: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.*

#### Uzasadnienie

*Wytyczne polskie w sposób kompleksowy odnoszą się do leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu, uwzględniając między innymi przeszczep kończyny. Zalecenia ogólne, odnoszące się do terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządu, wskazują ewerolimus jako substancję czynną, mającą zastosowanie w tej grupie pacjentów. Ewerolimus, a także takrolimus, pochodne kwasu mykofenolowego i sirolimus zostały uznane za podstawowe leki immunosupresyjne.*

*Opinia Rady Przejrzystości nr 112/2019 z 15 kwietnia 2019 r., dotycząca stosowania ewerolimusu była pozytywna. Dokonany przegląd dowodów naukowych nie przyniósł nowych istotnych informacji, mogących mieć wpływ na decyzję Rady. Lek wymieniany jest w wytycznych Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego. Uwzględniając powyższe, Rada uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną ewerolimus we wnioskowanym wskazaniu.*



**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.4220.10.2022 Aneks do opracowania nr: OT.4321.16.2019 „Kwas mykofenolowy, azatiopryna, ewerolimus, takrolimus, sirolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”. Data ukończenia: 3 marzec 2022 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 36/2022 z dnia 7 marca 2022 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tacrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimus we wskazaniu pozarejestacyjnym: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.*

#### Uzasadnienie

*W dniu 15 kwietnia 2019 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 113/2019) w przedmiocie kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimus w ocenianym wskazaniu. Niniejsza opinia stanowi aktualizację poprzednich opracowań pod kątem nowych wytycznych klinicznych oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa wskazanej technologii medycznej.*

*W wyniku wyszukiwania odnaleziono nowe rekomendacje praktyki klinicznej. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego z 2021 r. dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych uznają takrolimus za jeden z podstawowych leków immunosupresyjnych. W ich świetle zalecany podstawowy protokół leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu kończyny obejmuje m.in. takrolimus i mykofenolan mofetylu. Europejskie wytyczne z 2020 r. dotyczące profilaktyki i leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu komórek macierzystych w celu leczenia złośliwych nowotworów hematologicznych także wymieniają takrolimus i mykofenolan mofetylu. Amerykańskie wytyczne z 2021 r. wskazują z kolei, że takrolimus w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu należy do najczęściej stosowanych w Stanach Zjednoczonych i w Europie schematów profilaktycznych zapobiegających GVHD po przeszczepieniu krwi pępowinowej.*

*W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono również nowe dowody naukowe. W metaanalizie Yu 2021 stosowanie miejscowe takrolimusu (a także*



*mykofenolanu mofetylu i cyklosporyny A) uznano za obiecujące postępowanie zapobiegające odrzuceniu przeszczepu w przypadku keratoplastyki penetrującej wysokiego ryzyka. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Huang 2020 wykazano, że profilaktyczne stosowanie takrolimusu w skojarzeniu z metotreksatem (TAC+MTX) istotnie zmniejsza częstotliwość występowania ostrych zdarzeń GVHD u pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych w porównaniu do stosowania schematu zawierającego cyklosporynę i metotreksat. Zaobserwowano także, że TAC+MTX wydłuża przeżycie całkowite u pacjentów, którzy otrzymali przeszczep od dawcy niespokrewnionego. W badaniu Faramarzi 2021 zaobserwowano, że takrolimus stosowany miejscowo był tak samo skuteczny jak mykofenolan mofetylu, jako uzupełnienie miejscowych i ogólnoustrojowych kortykosteroidów w zmniejszaniu odrzucania przeszczepu warstwowego tylnego rogowki z 12-miesięcznym okresem obserwacji po powtórnej keratoplastyce. Autorzy publikacji podkreślili, że takrolimus stanowi obiecującą alternatywną terapię w przeszczepach rogowki wysokiego ryzyka z wcześniejszą historią niepowodzenia.*

*Uwzględniając przedstawione okoliczności Rada uznaje, że refundacja leków zawierających substancję czynną tacrolimusum powinna być kontynuowana w ocenianym wskazaniu.*

#### **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.4220.10.2022 Aneks do opracowania nr: OT.4321.16.2019 „Kwas mykofenolowy, azatiopryna, ewerolimus, takrolimus, sirolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogowki, tkanek lub komórek”. Data ukończenia: 3 marzec 2022 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 37/2022 z dnia 7 marca 2022 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.*

#### Uzasadnienie

*Opinia Rady Przejrzystości nr 114 z roku 2019, dotycząca stosowania sirolimusu była pozytywna. Nowe dowody naukowe wskazane w aktualizowanym opracowaniu AOTMiT, dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa, potwierdzają skuteczność we wnioskowanym wskazaniu. Lek wymieniany jest w wytycznych Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego. Uwzględniając powyższe, Rada uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wnioskowanym wskazaniu.*

#### 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.4220.10.2022 Aneks do opracowania nr: OT.4321.16.2019 „Kwas mykofenolowy, azatiopryna, ewerolimus, takrolimus, sirolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”. Data ukończenia: 3 marzec 2022 r.

