



BP.401.35.2023.AG

**Protokół nr 35/2023  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 4 września 2023 roku**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:01.

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

1. Damian Czyżewski
2. Dominik Gajewski
3. Anna Gręziak
4. Maciej Karaszewski
5. Dorota Kilańska
6. Marcin Kołakowski
7. Tomasz Pasierski
8. Tomasz Romańczyk
9. Janusz Szynkler
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 Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Phesgo (trastuzumabum + pertuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Strensiq (asfotasum alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających brivaracetamum we wskazaniach pozarejestracyjnych: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 roku życia i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.
6. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Wsparcie leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców powiatu oświęcimskiego w latach 2024-2026”.
7. 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 podsumował najważniejsze informacje z raportu w sprawie oceny leku Tysabri (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35).

Następnie Rada wysłuchała wypowiedzi eksperta oraz przedstawiciela pacjentów.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W dyskusji uczestniczyli: Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski, Dorota Kilańska, Maciej Karaszewski, Anna Gręziak, Tomasz Romańczyk i Marcin Kołakowski.

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

**Ad 3.** Analityk Agencji streścił raport w sprawie oceny leku Phesgo (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na raka piersi (ICD-10: C50).

Rada wysłuchała stanowiska eksperta oraz przedstawiciela pacjentów.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Damian Czyżewski.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której głos zabrali: Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Damian Czyżewski i Tomasz Romańczyk.

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

Maciej Karaszewski opuścił posiedzenie.

**Ad 4.** Analityk Agencji omówił raport w sprawie oceny leku Strensiq (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa

Rada wysłuchała stanowiska eksperta i przedstawiciela pacjentów.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dyskusji udział wzięli: Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski i Tomasz Romańczyk.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Marcin Kołakowski przedstawił projekt opinii dot. objęcia refundacją leków zawierających brivaracetamum we wskazaniach pozarejestacyjnych: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 roku życia i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.

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

Tomasz Romańczyk opuścił posiedzenie.

**Ad 6.** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego dot. wsparcia leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców powiatu oświęcimskiego w latach 2024-2026.

Projekt opinii Rady przedstawił Dominik Gajewski.

W związku z brakiem głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (8 osób obecnych ) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Zakończenie posiedzenia 13:08.



**Stanowisko Rady Przejrzystości**  
**nr 96/2023 z dnia 4 września 2023 roku**  
**w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu**  
**lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”**

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.*

**Uzasadnienie**

**Problem decyzyjny**

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczego: Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 ampułkostrzykawki zawierającej 1 ml roztworu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”. Wniosek dotyczy dostępności natalizumabu w ramach istniejącego programu lekowego, w którym do terapii włączane są pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną (RRMS) w II linii leczenia lub szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES RRMS).*

*Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nie w pełni poznanej etiologii. Leczenie SM obejmuje terapię rzutów choroby, która ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia oraz leczenia modyfikującego przebieg choroby i doprowadzenie do zmniejszenia częstości występowania rzutów oraz wydłużenia czasu trwania remisji i ograniczenia ryzyka wystąpienia utrwalonej niepełnosprawności.*

*Populację docelową będą stanowić pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) po nietolerancji leczenia natalizumabem w formie dożylniej (IV) z powodu zapalenia żył po wlewach dożylnych lub trudnego dostępu do żył w dwóch subpopulacjach: po stwierdzonej nieskuteczności terapii 1. rzutu, tj. SOT (ang. SubOptimal Therapy) oraz u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, tj. RES (ang. Rapidly-Evolving Severe).*

### Dowody naukowe

*Istnieją bogate dowody naukowe nt. skuteczności natalizumabu podawanego dożylnie. Brakuje natomiast takich danych odnośnie do formy podskórnej we wnioskowanej populacji.*

*Profil bezpieczeństwa natalizumabu w obu formach, oceniany na podstawie wymienionych w analizie badań był zbliżony, a różnice nie były istotne statystycznie. Pacjenci, którym podawano natalizumab TYS\_SC istotnie często odczuwali ból w miejscu wstrzyknięcia.*

### Problem ekonomiczny

*Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka. Technologia nie jest efektywna kosztowo. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją leku Tysabri podawanego podskórnie spowoduje wzrost wydatków płatnika.*

### Główne argumenty decyzji

- 1. Brak jest badań porównujących ocenianą technologię bezpośrednio z komparatorami we wnioskowanej populacji.*
- 2. Brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii.*
- 3. Wzrost wydatków płatnika publicznego związany z objęciem refundacją wnioskowanej technologii.*

### **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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.28.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu: »Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)«”; data ukończenia: 24 sierpnia 2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 97/2023 z dnia 4 września 2023 roku  
w sprawie oceny leku Phesgo (trastuzumabum + pertuzumabum)  
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych  
na raka piersi (ICD-10: C50)”

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

- *Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326036191,*
- *Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, GTIN 07613326036023,*  
*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”,  
w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem  
utrzymania kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji  
czynnych podawanych dożylnie.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:*

- *Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, GTIN 07613326036191,*
- *Phesgo, pertuzumabum + trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, GTIN 07613326036023 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)*

##### Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu/trastuzumabu w postaci dożylnej vs. w postaci podskórnej oceniano w dwóch badaniach klinicznych z randomizacją (FeDeriCa, PHranceSCa). W badaniu FeDeriCa*

*pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych porównano z terapią pertuzumabem i trastuzumabem do wlewów dożylnych, stosowanych z osobnych preparatów. W badaniu tym nie wykazano różnic między pertuzumab/trastuzumab SC a pertuzumab/trastuzumab IV w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu. Stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze niż w przypadku podania dożylnego. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane były porównywalne w obu ramionach badania. W badaniu tym w grupie otrzymującej terapię podskórną częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały miejscowe reakcje związane z wlewem/wstrzyknięciem do 24 godzin od podania, natomiast rzadziej neutropenia, dysfunkcja serca w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, niedokrwistość stopnia 3-4 oraz reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem w okresie 24 godzin od podania. PHranceSCa było badaniem randomizowanym II fazy bez zaślepienia, przeprowadzonym w schemacie grup naprzemiennych. W badaniu tym porównano ze sobą dwa schematy leczenia, na które w grupie A składała się terapia pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć dożylnych (cykl 1-3), a następnie pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (cykl 4-6), a w grupie B odwrotna sekwencja. Nie wykazano też różnic między grupami w zakresie wpływu leczenia na jakość życia. W badaniu PHranceSCa nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, co najmniej 1 zdarzenie w stopniu 3-5, co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane,  $\geq 1$  AE w stopniu 3-5 był porównywalny w obu badanych grupach. Odnotowano IS mniejsze ryzyko zdarzeń płucnych i IS większe ryzyko AE o podejrzanym związku z leczeniem, reakcji ogółem związanych z podaniem, miejscowych reakcji związanych z podaniem podczas terapii lekiem Phesgo względem terapii PERT IV + TRAS IV.*

#### Problem ekonomiczny

*Objęcie refundacją produktu leczniczego Phesgo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.9.FM, spowoduje, że po uwzględnieniu propozycji instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej zmniejszą się.*

#### Główne argumenty decyzji

- 1. Skuteczność potwierdzona badaniami naukowymi.*
- 2. Podskórna forma leku wymaga krótszego czasu jego podawania w porównaniu z podaniem dożylnym.*
- 3. Przeprowadzone badanie ankietowe pacjentek, znacząco wskazuje na preferowanie formy podskórnej.*

### Uwaga Rady

*Należy ponownie zauważyć, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku.*

### **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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.32.2023 „Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)«”; data ukończenia: 22 sierpnia 2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 98/2023 z dnia 4 września 2023 roku  
w sprawie oceny leku Strensiq (asfotasum alfa) w ramach programu  
lekowego „Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji  
dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa”

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

- *Strensiq (asfotasum alfa), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. Po 0,70 ml, kod GTIN: 05391527745136;*
- *Strensiq (asfotasum alfa), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. Po 0,45ml, kod GTIN: 05391527745143;*
- *Strensiq (asfotasum alfa), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 12 fiol. po 1 ml, kod GTIN: 05391527745129;*
- *Strensiq (asfotasum alfa), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 12 fiol. Po 0,8 ml, kod GTIN: 05391527745122,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada stoi na stanowisku konieczności wdrożenia tego instrumentu celem osiągnięcia efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wzorem innych krajów.*

*Rada zgłasza nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Hipofosfatazja jest bardzo rzadką, uwarunkowaną genetycznie, wieloukładową a także potencjalnie śmiertelną chorobą, zaliczaną do grupy zaburzeń metabolizmu i mineralizacji kości, charakteryzującą się deficytem nieswoistej tkankowej fosfatazy alkalicznej (zasadowej) (ALP, ang. alkaline phosphatase). Jej powstanie uwarunkowane jest rzadkim wrodzonym błędem metabolizmu – mutacją w genie ALPL, kodującym tkankowo niespecyficzną fosfatazę alkaliczną (TNAP, ang. tissue-nonspecific ALP), będącą kluczowym regulatorem mineralizacji kości. Leczenie hipofosfatazji opiera się o farmakoterapię stosowaną w połączeniu z systematyczną rehabilitacją i zabiegami, a także*

stosowaniem zaopatrzenia ortopedycznego. Podstawę leczenia stanowią kolejno: preparaty wapnia, preparaty witamin D i K, bisfosfoniany i przeciwciała monoklonalne. W przypadku HPP, której przyczyną jest niedobór TNAP, stosowane jest leczenie enzymatyczne – asfotaza alfa (AA).

Asfotaza alfa jest to ludzka, rekombinowana, tkankowo niespecyficzna alkaliczna fosfataza-Fc-dekaasparaginian (białko fuzyjne) posiadająca aktywność enzymatyczną, która wspiera mineralizację kośćca u pacjentów z hipofosfatazją. Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa to 2 mg/kg masy ciała podawane podskórnie trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała podawane podskórnie sześć razy w tygodniu. Produkt Strensiq jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby.

#### Dowody naukowe

Odnaleziono 3 wytyczne: polskie PTEiDD 2018 oraz zagraniczne JSPE 2020 i IOFNOF 2019. Wytyczne JSPE 2020 zalecają stosowanie asfotazy alfa w leczeniu chorych z hipofosfatazją, w przypadku których istnieje pewność co do postawionej diagnozy (wykluczono obecność innych chorób, oraz u których obserwuje się niski poziom ALP w surowicy). Bezwzględny wskazaniem do stosowania asfotazy alfa jest postać HPP o niekorzystnym rokowaniu. Oczekuje się, że w przypadku tych chorych leczenie asfotazą alfa wydłuży oczekiwaną długość życia [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B].

W przypadku chorych z HPP w postaci okołoporodowej (śmiertelnej) oraz niemowlęcej o złym rokowaniu zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie leczenia asfotazą alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B].

Populację względnie wskazaną do leczenia asfotazą alfa stanowią chorzy z HPP o stosunkowo korzystnym rokowaniu, w przebiegu której występują objawy kostne choroby i osłabienie mięśni obniżające HRQoL oraz stopień rozwinięcia funkcji motorycznych – oczekuje się, że stopień nasilenia objawów kostnych i mięśniowych powinien zostać zmniejszony na skutek stosowania asfotazy alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].

W celu poprawy funkcji motorycznych u chorych z HPP JSPE rekomenduje stosowanie asfotazy alfa [Siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: C].

Podobne zalecenia opublikowano w wytycznych PTEiDD 2018, choć nie przedstawiono siły rekomendacji i poziomu dowodów.

Opublikowano 6 pierwotnych badań dotyczących stosowania asfotazy alfa w hipofosfatazji perinatalnej, niemowlęcej i hipofosfatazji dziecięcej. Były to badania jednoramienne, lub z uwzględnieniem historycznej grupy kontrolnej, w której stosowano jako interwencje BSC. Brak jest przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

W opublikowanych badaniach mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie AA nie była możliwa do oszacowania ze względu na fakt, iż w momencie odcięcia danych większość chorych żyła. Z kolei w grupie kontrolnej mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 8,9 mies. (95%CI: 5,1; 14,0). Różnica pomiędzy grupami jest znamienna statystycznie na korzyść chorych leczonych AA ( $p < 0,001$ ). Wskaźniki przeżycia dla chorych w wieku 1 roku życia, 3,5 lat i 5 lat leczonych AA wyniosły odpowiednio 94,6%, 86,5% oraz 83,8% i były znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z brakiem leczenia przyczynowego (w grupie BSC odsetki wynosiły odpowiednio 41,7%, 27,1% oraz 27,1%). Również odsetek chorych wolnych od wentylacji w grupie leczonych AA wyniósł 76,2%, a w grupie BSC wynosił 5,0%. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u chorych z ciężkimi postaciami HPP. Trzy z nich zostały uznane za możliwie związane z leczeniem. Były to: niewydolność oddechowa (ang. respiratory distress), kraniosynostoza oraz głuchota przewodzeniowa.

W badaniu ENB-010-10 łącznie u 50 spośród 69 chorych (72,5%) wystąpiło 297 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z których większość (286 (96,3%)) została oceniona przez badacza jako niezwiązana lub najprawdopodobniej niezwiązana z leczeniem asfotazą alfa. W dokumencie FDA z 2020 r. w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego ryzyka pojawienia się reakcji nadwrażliwości (ang. hypersensitivity reactions), które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Strensiq. U chorych odnotowano objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu anafilaksji, obejmujące trudności w oddychaniu, uczucie zadławienia, nudności, obrzęk okołoooczodołowy i zawroty głowy. Reakcje te występowały w czasie kilku minut po podskórnym podaniu AA a ich wystąpienie możliwe było u chorych poddawanych leczeniu przez czas dłuższy niż 1 rok.

Oprócz anafilaksji zaobserwowano również inne reakcje nadwrażliwości, w tym: wymioty, gorączkę, ból głowy, zaczerwienienie, drażliwość, dreszcze, rumień skóry, wysypkę, świąd, hipestezję (niedoczulicę) występującą w jamie ustnej. W dokumencie FDA zaznaczono, iż w przypadku pojawienia się ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Strensiq i wdrożyć odpowiednią terapię. Należy także przeanalizować stosunek korzyści do ryzyka w kontekście kontynuowania leczenia produktem leczniczym Strensiq w przypadku poszczególnych chorych, u których odnotowano wystąpienie ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Również w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania AA w analizowanej populacji chorych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (248 zdarzeń), badania diagnostyczne (129 zdarzeń) oraz zaburzenia układu nerwowego (114 zdarzeń).

Hipofosfatazja dziecięca jest chorobą rzadką, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie badań klinicznych z jednoczasową grupą kontrolną. Ocena skuteczności AA względem BSC została przeprowadzona na podstawie wyników badań jednoramiennych i porównań z historyczną grupą kontrolną. Wyniki AKL wnioskodawcy wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w subpopulacji pacjentów z postacią perinatalną/niemowlęcą HPP stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł [REDACTED]. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Również w subpopulacji pacjentów z postacią dziecięcą HPP stosowanie AA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AA vs. BSC wyniósł [REDACTED]. Wartość ta znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (175 926 PLN/QALY) wynosi [REDACTED] w obu subpopulacjach.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku.

Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest również brak danych epidemiologicznych dla populacji chorych w Polsce.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Strensią jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 5 krajach finansowanie Strensią jest zgodne z ChPL, natomiast w 4 decyzja jest podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta. W 3 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka (Austria, Francja, Finlandia).

#### Główne argumenty decyzji

1. Choroba ultraradka: rekomendacje JSPE 2020 i PTEiDD 2018.
2. Wyniki dostępnych badań wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej.
3. Brak aktywnego dostępnego komparatora.

**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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.27.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Strensiq (asfotasum alfa) we wskazaniu: »Leczenie chorych z objawami kostnymi w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3)«”; data ukończenia: 24.08.2023

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alexion Europe SAS).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS 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 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Alexion Europe SAS



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 150/2023 z dnia 4 września 2023 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną  
brivaracetamum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną brivaracetamum, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.

**Uzasadnienie**

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 258/2020 z dn. 5 października 2020 r. było pozytywne „pod warunkiem obniżenia ceny i ograniczenia populacji do dzieci powyżej 4 roku życia”. Aktualnie refundowane wskazania pozarejestacyjne dla brywaracetamu uwzględniają powyższe ograniczenie populacji do dzieci powyżej 4 roku życia. W czasie poprzedniej oceny wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych, wskazanie zarejestrowane dla produktu leczniczego Briviact było ograniczone do pacjentów „w wieku od 4 lat”, w lutym 2022 r. wskazanie zarejestrowane rozszerzono do pacjentów „w wieku od 2 lat”. Dostępne produkty lecznicze przedstawia poniższa tabela.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>249.0. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – brivaracetam</b>								
Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml	300 ml	05909991272234	343,00	360,15	381,65	381,65	ryczałt	3,20
Briviact, tabl. powł., 50 mg	56 szt.	05909991272333	320,13	336,14	357,04	357,04	ryczałt	3,20

Od ostatniej oceny opublikowano dwa badania retrospektywne wskazujące na pewną skuteczność brywaracetamu. Badanie Russo 2022 dotyczyło skuteczności i tolerancji leczenia uzupełniającego brywaracetamem u dzieci i młodzieży (N=45, średni wiek 12,4 ± 4,4 lat) z ciężką postacią padaczki lekoopornej (padaczka ogniskowa N=14, padaczka uogólniona N=2, encefalopatie padaczkowe N=29), u których zastosowano wcześniej więcej niż 5 leków przeciwpadaczkowych. Do badania włączono pacjentów z leczonych

BRV przez co najmniej 1 miesiąc, z okresem obserwacji wynoszącym > 6 miesięcy. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 42,2% pacjentów. Według autorów badania wykazano, że brywaracetam jest skutecznym i tolerowanym lekiem u dzieci i młodzieży z ciężką padaczką lekooporną, zwłaszcza gdy początek napadu nastąpi w wieku > 12 miesięcy, czas trwania padaczki ≤ 6 lat, a częstość napadów przed leczeniem BRV jest niska. Natomiast retrospektywne badanie Ferragut Ferrejtans 2022 dotyczyło oceny skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa brywaracetamu u dzieci chorych na padaczkę (N=66, mediana wieku w chwili rozpoczęcia leczenia 8,8 lat), które otrzymały leczenie BRV przed 16. rokiem życia i przeszły okres obserwacji wynoszący co najmniej 3 miesiące. U 93,4% badanych zdiagnozowano padaczkę lekooporną (2 lub więcej linii leczenia przed podaniem BRV: 2ASDs 61,1%, 3 ASDs 15,1% i 4 lub więcej 72,3%), a u 40,9% encefalopatie padaczkowe (17 pacjentów z niesklasyfikowaną encefalopatią padaczkową, 5 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta). U 30,3% pacjentów częstotliwość napadów zmniejszyła się o ponad 50%, a u 9% pacjentów napady ustąpiły. U 24/66 pacjentów (36,4 %) BRV musiało zostać wycofane: 14 z powodu braku skuteczności (21,2 %) u 10 ze względu na pojawienie się skutków ubocznych (15,1%). Działania niepożądane (często: drażliwość, zaburzenia zachowania, zaburzenia funkcji poznawczych i senność) stwierdzono u 24,2% (16/66) pacjentów.

W poprzednim opracowaniu Agencji OT.4320.22.2020, które było podstawą do wydania opinii przez Radę w roku 2020, analizę główną skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brywaracetamu oparto na trzech jednoramiennych badaniach retrospektywnych: Willems 2018, Nissenkorn 2019 oraz Visa-Rene 2019, które również były niejednorodne pod względem populacji, zarówno w zakresie wskazania jak i wieku pacjentów.

Mając na uwadze wskazane powyżej badania retrospektywne, wyniki analizy z roku 2020 oraz przeglądy systematyczne: Song 2023 i Verrotti 2020 można orzec, że kontynuacja refundacji off-label dla produktów zawierających brywaracetam jest zasadna.

#### **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. 2555 z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.31.2023 „Brywaracetam we wskazaniach: terapia dodana



po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych”; data ukończenia: 31 sierpnia 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 151/2023 z dnia 4 września 2023 roku  
o projekcie programu „Wsparcie leczenia niepłodności metodą  
zapłodnienia pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców powiatu  
oświęcimskiego w latach 2024-2026”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Wsparcie leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców powiatu oświęcimskiego w latach 2024-2026”.*

**Uzasadnienie**

*Przedmiotem opinii jest projekt PPZ przesłany przez powiat oświęcimski w zakresie leczenia niepłodności, zakładający przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Populację docelową będą stanowić pary (12/rok), w których wiek kobiety wynosi 20-42 lata, zamieszkujące na terenie powiatu oświęcimskiego, u których stwierdzono niepłodność kobiety i/lub mężczyzny i wyczerpały się inne możliwości jej leczenia. Okres realizacji programu został wyznaczony na lata 2024-2026. Koszt całkowity oszacowano na 288 000 zł. Program finansowany będzie ze środków budżetu powiatu oświęcimskiego.*

*Celem głównym programu jest „ograniczenie zjawiska niezamierzonej bezdzietności wśród mieszkańców powiatu oświęcimskiego, poprzez zapewnienie leczenia niepłodności metodami wspomaganej reprodukcji w wyniku których prognozuje się narodziny przynajmniej jednego dziecka u 25% zakwalifikowanych do programu par”. Zaproponowany cel odnosi się do odsetka spodziewanych urodzeń dzieci w wyniku przeprowadzonej procedury zapłodnienia pozaustrojowego, co można uznać za główny, pożądany efekt podejmowanych działań.*

*Zaproponowano 3 cele szczegółowe tj. (1) „uzyskanie wyniku pozytywnego – ciąży – u co najmniej 25% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet (dawstwo partnerskie) lub z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie)”, (2) „uzyskanie ciąży u co najmniej 30% par zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni (dawstwo inne niż partnerskie)” oraz (3) „uzyskanie ciąży u co najmniej 20% par zakwalifikowanych do programu adopcji zarodka (dawstwo inne*

niż partnerskie)”. Cele szczegółowe odnoszą się do efektu zdrowotnego i zostały prawidłowo powiązane z celem głównym. Zaznaczono, że cele szczegółowe zostały zdefiniowane na podstawie średniej skuteczności zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego i procedur medycznie wspomaganey reprodukcji, zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia oraz z raportami Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Zaproponowano 4 mierniki efektywności. Mierniki zostały sformułowane prawidłowo i odnoszą się bezpośrednio do celów programu.

Wielkość niepłodnej populacji powiatu oszacowano na 5933 pary, spośród których około 712 par rozpocznie leczenie w danym roku. Oszacowano, że 119 par rocznie będzie wymagało leczenia metodami zapłodnienia pozaustrojowego IVF/ICSI (2% populacji niepłodnej). Ponadto, około 10% par korzystających z programu wymagać będzie zastosowania metod wspomaganego rozrodu z wykorzystaniem dawstwa innego niż partnerskie. Przedstawione przez wnioskodawcę dane dotyczące populacji powiatu oświęcimskiego są zbliżone do informacji zamieszczonych na stronie internetowej GUS.

Określono kryteria kwalifikacji uczestników do programu oraz kryteria wykluczenia w zależności od zastosowanej procedury zapłodnienia in vitro.

W projekcie programu odniesiono się do interwencji zaplanowanych w ramach każdej z planowanych procedur zapłodnienia in vitro.

W przypadku zaistnienia przyczyn uniemożliwiających transferowanie zarodka/zarodków do macicy w cyklu stymulowanym wszystkie zarodki z zachowanym potencjałem rozwoju są obligatoryjnie kriokonserwowane metodą witrifikacji i przechowywane w warunkach zapewniających ich należyłą ochronę do czasu ich przeniesienia do organizmu biorczyni, zgodnie z art. 23 ustawy o leczeniu niepłodności.

Zaznaczono, że pacjenci zostaną poinformowani o wszelkich dostępnych opcjach terapeutycznych i przewidywanych rezultatach leczenia, tak aby mogli podjąć świadomie decyzję o leczeniu.

Zaplanowano indywidualne konsultacje par z psychologiem oraz działania edukacyjne z zakresu przeciwdziałania niepłodności.

Prawidłowo opisano akcje informacyjną, zaplanowano ankietę satysfakcji.

#### **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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.431.47.2023 „Wsparcie leczenia niepłodności metodą zapłodnienia

pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców powiatu oświęcimskiego w latach 2024-2026” realizowany przez: Powiat Oświęcimski; data ukończenia: wrzesień 2023 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2022 r.