



BP.401.10.2024.AG

**Protokół nr 14/2024  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 2 kwietnia 2024 roku**

Maciej Karaszewski otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

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

1. Artur Bachta
2. Andrzej Dąbrowski
3. Maciej Karaszewski
4. Tomasz Młynarski
5. Igor Radzewicz-Winnicki
6. Jacek Rubik
7. Zbigniew Siudak
8. Anna Socha-Banasiak
9. Małgorzata Sznitowska
10. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Camzyos (mavacamtenum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniu: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Opzelura (ruksolitynib) we wskazaniu: bielactwo nabyte.
6. Przygotowanie opinii w sprawie kontynuacji objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań dostosowania cyproteronu.
7. Zakończenie posiedzenia.

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

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

**Ad 2.** Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu w sprawie Opdivo (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.6. dot. leczenia chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45).

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów i ekspertów.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Socha-Banasiak.

W dyskusji udział wzięli: Maciej Karaszewski, Igor Radziewicz-Winnicki, Małgorzata Sznitowska i Anna Socha-Banasiak.

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).

Posiedzenie opuścił Igor Radziewicz-Winnicki.

**Ad 3.** Analityk Agencji zaprezentował dane dot. leku Camzyos (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)”.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Jacek Rubik.

W dyskusji Rady głos zabrali: Maciej Karaszewski, Jacek Rubik, Małgorzata Sznitowska i Zbigniew Siudak.

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 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji omówił raport w sprawie produktu leczniczego Calcort (import docelowy) we wskazaniu: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Aleksandra Zasada.

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

**Ad 5.** Analityk Agencji przedstawił informacje z raportu dot. produktu leczniczego Opzelura (import docelowy) we wskazaniu: bielactwo nabyte.

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Maciej Karaszewski i Małgorzata Sznitowska.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Artur Bachta.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Małgorzata Sznitowska, Maciej Karaszewski, Jacek Rubik, Artur Bachta i Andrzej Dąbrowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Tomasz Młynarski przedstawił projekt opinii Rady w sprawie kontynuacji objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum dot. obniżenia popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań dostosowania cyproteronu.

W dyskusji uczestniczyli: Małgorzata Sznitowska, Maciej Karaszewski, Tomasz Młynarski, Andrzej Dąbrowski i Zbigniew Siudak.

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

**Ad 7.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:57.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 25/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku  
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu  
lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)  
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

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

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501,*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518,*

*w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0 niwolumab) i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych). Brak jest odrębnego kodu ICD-10 dla poszczególnych postaci morfologicznych choroby. Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na: raki niedrobnokomórkowe (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków, raki drobnokomórkowe – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków, rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w < 5% przypadków. Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością. Tak jak w przypadku innych nowotworów, przy rozpoznaniu niedrobnokomórkowego raka płuca stosuje się klasyfikację TNM w celu oceny cech guza pierwotnego oraz obecności przerzutów.*

*Rak płuca stanowi 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania*

wynosi ~60 lat. W Polsce rak płuca stanowi odpowiednio: 16% i 9% wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet oraz jest przyczyną odpowiednio: 28% i 17% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i kobiet. Wczesne stadium raka płuc może początkowo przebiegać bezobjawowo, co przyczynia się do późnego rozpoznania i niedostatecznie wczesnego wdrożenia odpowiedniej terapii. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jediną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja miąższu płucnego, jednak tylko ~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie, 5 lat przeżywa jedynie ~40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV), mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG4, które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 oraz PD-L2. Lek nasila funkcje limfocytów T (w tym odpowiedź przeciwnowotworową) poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 oraz PD-L2 do receptora PD-1. Z informacji wynikającej z wniosku refundacyjnego lek Opdivo (niwolumab) wraz z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u pacjentów dorosłych, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1\%$ . Zalecana dawka leku (Opdivo) wynosi 360 mg podawanego i.v. w ciągu 30 min. W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 3 cykle. Opdivo jest zarejestrowany do stosowania w ściśle określonych sytuacjach klinicznych u pacjentów onkologicznych w następujących rozpoznaniach: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, klasyczny chłoniak Hodkina, rak nerkowokomórkowy, złośliwy międzybłonniak opłucnej, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, rak urotelialny, rak jelita grubego w tym odbytnicy, płaskonabłonkowy rak przełyku, gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. W analizowanej aktualnie sytuacji, refundacja leku ma być zgodna z wnioskowanym wskazaniem, kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, określonym czasem leczenia w programie, kryteriami wyłączenia z programu, ustalonym w programie dawkowaniem leku, przeprowadzaniem badań kwalifikujących i monitorujących skuteczność i bezpieczeństwo leku.

Liczebność pacjentów ze stwierdzonym nowotworem złośliwym oskrzela lub płuca (ICD-10: C34), u których sprawozdano świadczenia D01 „Złożone zabiegi klatki piersiowej” oraz D02 „Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej” w latach 2018 r. - 06.2023 r. wg raportów NFZ są trudne w interpretacji z uwagi

na możliwość zdublowania poszczególnych rekordów (jeden pacjent może być rozliczany w różnych świadczeniach z osobną). Wg opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, liczba osób chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , w stadium II-IIIa wynosi ok. 2500, a w ciągu roku odnotowuje się ok. 3 000 nowych zachorowań. Po objęciu refundacją nowej technologii, byłaby ona stosowana u ok. 70% osób w stadium raka II-IIIa. Populację w stadium raka IIIB (T2-T4, N2 wg TNM 8. edycja) stanowi 800 pacjentów, przy 1000 nowo diagnozowanych pacjentach rocznie. Po objęciu refundacją nowej technologii, byłaby ona stosowana u ok. 10% osób w stadium IIIB (T2-T4, N2 wg TNM 8. edycja), z zastrzeżeniem, iż wykonanie resekcji u tych pacjentów jest rzadko uzasadnione.

Wnioskowane wskazanie dotyczy chorych, u których rozpoznano resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium II-IIIa + IIIB (tylko dla T2-T4 N2) w terapii neoadjuwantowej. We wnioskowanym wskazaniu brak dotychczasowej oceny AOTMiT.

#### Dowody naukowe

W ocenie skuteczności klinicznej wnioskowanej terapii brano pod uwagę zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Cancer Institute (NCI), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), British Thoracic Society (BTS), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO). Zidentyfikowano 3 wytyczne kliniczne, w których uwzględniono zastosowanie niwolumabu w ramach terapii neoadjuwantowej w leczeniu NSCLC w stadiach IB-IIIB (ASCO 2023, NCCN 2023, NCI 2023). Oceniana terapia jest wskazana jako leczenie pierwszego wyboru populacji docelowej (NCCN 2023, ASCO 2023), natomiast w wytycznej NCI 2023 oceniana technologia została wymieniona jako jedna z metod leczenia. Dodatkowo w dokumentach wskazano, iż stosuje się również w ramach terapii neoadjuwantowej chemioterapię, terapię chemioradiacyjną oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią. Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, według aktualnie obowiązującego programu lekowego B.6 immunoterapia (inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych) może być stosowana w programie B.6 jednorazowo, co wynika z braku solidnych dowodów naukowych dowodzących wartości ponownego stosowania immunoterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych badań z losowym doбором chorych, których celem było określenie wartości kilkukrotnego stosowania immunoterapii. W aktualnie stosowanej terapii ograniczeniem wartości neoadjuwantowej chemioterapii u chorych na NDRP jest niewielki odsetek odpowiedzi i niewielkie zwiększenie wskaźnika całkowitego przeżycia oraz obecność przeciwwskazań do chemioterapii u części chorych. Konsultant Krajowy wskazuje również,

że niewłaściwe wykorzystanie neoadjuwantowej immunochemioterapii może być następstwem niedostatecznego oznaczania ekspresji PD-L1. Większe korzyści z neoadjuwantowej immunochemioterapii dotyczą – w największym zakresie – chorych z zaawansowaniem w stopniu IIIA (redukcja – 46% wobec 13% w stopniach I-II), chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego (redukcja – 50% wobec 23% w raku płaskonabłonkowym) i chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  50% (redukcja – 76% wobec 42% w przypadku ekspresji wynoszącej 1-49%). Korzyści z neoadjuwantowej immunochemioterapii mogą być niewielkie u chorych w stopniu zaawansowania IIIB (w zasadzie chorzy w stopniu IIIB nie powinni być poddawani leczeniu chirurgicznemu).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło jedno badanie pierwotne z randomizacją – CheckMate 816, w którym oceniano skuteczność stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach terapii neoadjuwantowej (neoNIVO-CT) w porównaniu do terapii chemioterapii stosowanej w ramach terapii (neoCT). Dodatkowo wnioskodawca do przeglądu włączyło 4 badania wtórne – NICE STA 2022, Marinelli 2023, Olivares-Hernandez 2023 i CADTH 2023.

Poniżej przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1  $\geq$  1%. Dla mediany czasu obserwacji również 41,4 miesiąca ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu było niższe o 53% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT. Nie stwierdzono istotności statystycznej. Brak jest danych dotyczących median czasu do zgonu lub przerzutów odległych dla obu ramion. Zgon lub przerzut odległy stwierdzono u 7/81 (9%) pacjentów w grupie neoNIVO-CT oraz u 13/86 (15%) pacjentów w grupie neoCT, OR=0,53 (0,20-1,41) p = nie istotne statystycznie.

Analiza ograniczeń uzyskanych wyników wskazuje na: wykonanie porównania na populacji całkowitej, bez wykonanej stratyfikacji populacji na ekspresję PD-L1; różnice w klasyfikacjach TNM w badaniach, związanych z czasem przeprowadzania badań włączonych do porównania pośredniego (lata 2009-2015 r.), niską lub umiarkowaną jakość badań.

#### Problem ekonomiczny

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, dotyczących ocenianej technologii medycznej, nie odnaleziono żadnych dokumentów, w związku z czym nie jest możliwe przeprowadzenie porównania założeń i danych z AE wnioskodawcy z innymi opublikowanymi analizami. W ramach oszacowań AE wykazano, iż oceniana technologia medyczna jest droższa i skuteczniejsza od komparatorów. Uwzględnione w AE dane miały ograniczenia, jednak przeprowadzone analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z podstawowego wariantu oszacowań. Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w leczeniu

*neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi  $\geq 1\%$ , będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o kilka milionów PLN. Należy zwrócić uwagę, że dla populacji polskiej nie zostały odnalezione dane wysokiej jakości dot. ekspresji PD-L1, w związku z czym przedstawione zostały wyniki pochodzące z badania CheckMate-816. W badaniu CheckMate-816 ponad połowę chorych stanowiła populacja azjatycka, a europejska – ok. 20%.*

#### Główne argumenty decyzji

- *4 rekomendacje pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2023, CADTH 2023), w których zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej.*
- *Terapia efektywna kosztowo.*

#### **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. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.2.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego: PL: B.6 »Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)«”, data ukończenia: 20.03.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 26/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku  
w sprawie oceny leku Camzyos (mavacamtenum) w ramach  
programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerostową  
kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)”

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

- Camzyos (mavacamtenum), kaps. twarde, 2,5 mg, 28 szt.,  
GTIN: 08027950800728,
- Camzyos (mavacamtenum), kaps. twarde, 5 mg, 28 szt.,  
GTIN: 08027950800735,
- Camzyos (mavacamtenum), kaps. twarde, 15 mg, 28 szt.,  
GTIN: 08027950800759,
- Camzyos (mavacamtenum), kaps. twarde, 10 mg, 28 szt.,  
GTIN: 08027950800742

*w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem dalszego obniżenia ceny leku oraz zapewnienia finansowania leczenia pacjentów włączonych do długoterminowego badania klinicznego.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Kardiomiopatia przerostowa (HCM) to choroba cechująca się zwiększeniem grubości ściany lewej komory, którego nie można wytłumaczyć wyłącznie jej nieprawidłowym obciążaniem. Na podstawie gradientu ciśnień w drodze odpływu lewej komory (LVOT, ang. left ventricular outflow tract) HCM różnicuje się na m.in. postać z zawężeniem (oHCM, ang. obstructive hypertrophic cardiomyopathy).*

*Częstość występowania HCM ocenia się na 0,02 – 0,23% populacji dorosłych, a roczna śmiertelność wynosi +/- 1%. Choroba może ujawnić się w każdym wieku, ale zazwyczaj występuje u ludzi młodych. W 70% przypadków HCM występuje rodzinie.*

Najczęściej przyczyną HCM jest mutacja genu kodującego jedno z białek sarkomeru sercowego – genu łańcucha ciężkiego B-miozyny (10-20% rodzinnych postaci HCM), białka C wiążącego miozynę (15-30% rodzinnych postaci HCM) i sercowej troponiny T (obciążone dużym ryzykiem nagłego zgonu, niekiedy nie stwierdza się przerostu, tylko zaburzenia układu włókien mięśniowych), rzadziej aktyny, troponiny I lub łańcucha lekkiego miozyny.

W przypadku rokowania, zależy ono od wielu czynników, takich jak nasilenie objawów hemodynamicznych (gorsze w postaci zawężającej z dużym gradientem) i zaburzeń rytmu (większe ryzyko nagłego zgonu) Blisko 25% chorych dożywa >75 lat. Standardowe leczenie oHCM (SoC, ang. standard of care), obejmuje stosowanie leczenia nierozszerzającymi naczyni beta-blokerami (BBs - reprezentowane przez propranolol) i/lub blokerami kanału wapniowego (CCBs - reprezentowanymi przez diltiazem i werapamil).

Mawakamten jest selektywnym, allosterycznym i odwracalnym inhibitorem miozyny sercowej. Mawakamten moduluje liczbę głów miozyny, które mogą wejść w stany pobudzenia, zmniejszając w ten sposób (lub normalizując w przypadku HCM) prawdopodobieństwo tworzenia się generujących napięcie skurczowych i resztkowych rozkurczowych mostków poprzecznych. Mawakamten zmienia również stan ogólnej populacji miozyny na bardzo zrelaksowany, oszczędzający energię, ale z możliwością rekrutacji. Nadmierne tworzenie mostków poprzecznych i rozregulowanie bardzo zrelaksowanego stanu miozyny to mechaniczne cechy HCM, które mogą powodować nadmierną kurczliwość, zaburzoną relaksację, nadmierne zużycie energii i obciążenie ściany mięśnia sercowego. U pacjentów z HCM hamowanie miozyny sercowej za pomocą mawakamtenu normalizuje kurczliwość, zmniejsza dynamiczną niedrożność LVOT i poprawia ciśnienie napełniania serca.

Mawakamten jest pierwszym zarejestrowanym lekiem działającym przyczynowo. Schemat leczenia oHCM uwzględniający mawakamten wymieniono w dwóch rekomendacjach towarzystw kardiologicznych: ACC (American College of Cardiology) 2020 oraz ESC (European Society of Cardiology) 2023. W wytycznych ESC 2023 MAW jest rozważany jako dodatek do terapii z użyciem beta-blokerów (lub, jeśli nie jest to możliwe, z werapamilem lub diltiazemem) lub jako monoterapia u objawowych dorosłych pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną LVOTO (wysiętek fizyczny lub próba Valsalvy), którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów, werapamilu/diltiazemu lub dizopiramidu. Wytyczne ACC 2020 nie wskazują na możliwość zastosowania MAW w leczeniu pacjentów z oHCM.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, terapia mawakamtenem będzie udostępniana chorym w wieku 18 lat i powyżej z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM) w klasie II–III

według NYHA, pomimo stosowania leczenia BBs lub CCBs (lub w przypadku nietolerancji/przeciwwskazania do tych terapii), z LVEF  $\geq 55\%$  oraz LVOT  $\geq 50$  mmHg w spoczynku lub po prowokacji.

Szacunkowa liczebność populacji wnioskowanej (pacjenci, dla których sprawozdano świadczenia z kodem głównym lub współwystępującym I42.1) to 1675 osób w roku 2021 i 1901 w roku 2022.

Produkt leczniczy mawakamten nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania RCT:

- EXPLORER-HCM, w którym porównywano MAW z PLC + SoC u pacjentów (populacja z Europy i Ameryki Północnej) z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM);
- EXPLORER-CN, w którym porównywano MAW z PLC + SoC u pacjentów (populacja z Chin) z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM);
- VALOR-HCM, w którym porównywano MAW z PLC + SoC u pacjentów (populacja z USA) z objawową kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM);

oraz jedno badanie bez randomizacji – PIONEER-HCM.

W ramach AKL wnioskodawca uwzględnił również 4 przeglądy systematyczne:

- Ismayl 2023, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mawakamtenu stosowanego u chorych z kardiomiopatią przerostową;
- Memon 2023, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mawakamtenu stosowanego u chorych z kardiomiopatią przerostową;
- Mi 2023, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych u dorosłych chorych z kardiomiopatią przerostową;
- Rabiee Rad 2023, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mawakamtenu stosowanego u chorych z kardiomiopatią przerostową.

W najważniejszym z badań EXPLORER-HCM leczenie mawakaptenem dodanym do BBC i/lub CCBs okazało się istotnie skuteczniejsze, w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego:

- poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 1,5$  ml/kg/min oraz poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA lub poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, różnica między grupami 19,4 pkt. % (95% CI: 8,7 do 30,1);
- poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 1,5$  ml/kg/min oraz poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA, różnica między grupami 19,3 pkt. % (95% CI: 9,0 do 29,6);

- poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min bez wymaganego pogorszenia klasy czynnościowej NYHA, n (%), różnica między grupami 12,6 pkt. % (95% CI: 3,4 do 21,9);
- poprawa pVO<sub>2</sub> o  $\geq 3,0$  ml/kg/min oraz poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA, n (%), różnica między grupami 12,5 pkt. % (95% CI: 4,0 do 21,0);

i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych:

- zmiana powysiłkowego gradientu LVOT, średnia (SD) [mmHg];
- zmiana pVO<sub>2</sub>, średnia (SD) [ml/kg/min];
- poprawa o  $\geq 1$  klasę czynnościową NYHA, n (%);
- odpowiedź całkowita definiowana jako zmniejszenie gradientu LVOT (we wszystkich wariantach) do wartości  $< 30$  mmHg oraz osiągnięcie klasy czynnościowej NYHA I, n (%);
- powysiłkowy szczytowy gradient LVOT  $< 50$  mmHg, n (%);
- powysiłkowy szczytowy gradient LVOT  $< 30$  mmHg, n (%);
- zmiana LVEF, średnia [%];
- % pacjentów z klasą czynnościową NYHA (w 30. tygodniu): I, II, III, brak danych;
- zmiana wyniku kwestionariusza KCCQ-CSS, średnia (SD);
- zmiana wyniku kwestionariusza HCMSQ-SoB, średnia (SD);

Nie wystąpiły też istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa.

#### Problem ekonomiczny

Wyższa cena wnioskowanej terapii w porównaniu do komparatorów.

Stosowanie mawakamtenu w skojarzeniu z terapią standardową w miejsce terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z dużym prawdopodobieństwem przekracza próg ustawowy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika o kilkanaście milionów w skali roku.

#### Główne argumenty decyzji

- Brak alternatywnego leczenia przyczynowego.
- Krótkoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo substancji czynnej we wskazaniach wnioskowanych w ramach programu lekowego potwierdzona w badaniach o dużej wiarygodności.
- Pozytywne rekomendacje wydane przez agencje HTC niemiecką i francuską oraz pozytywne z ograniczeniami wydane przez agencje HCT brytyjską i kanadyjską (terapia dodana do BBs i CCBs oraz warunki terapii podobne do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego).

– *Brak wyników badań długoterminowych.*

**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. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.3.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Camzyos (mavakamten) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z przerostową kardiomiopatią zawężającą (ICD-10 I42.1)«”, data ukończenia: 20 marca 2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 27/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort  
(deflazakort) we wskazaniach: zespół nerczycowy,  
autoimmunologiczne zapalenie wątroby

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg, we wskazaniu zespół nerczycowy w opiniach przedstawionych w roku 2013, 2020 i 2023 oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby w 2020 r.*

*Obecne stanowisko Rady Przejrzystości oparte jest o zaktualizowane dane w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.*

*Zespół nerczycowy (ZN) powstaje w wyniku utraty białka, przede wszystkim albuminy z moczem w ilości przekraczającej możliwości kompensacyjne ustroju. Zwiększone wydalanie białka z moczem spowodowane jest wzmożoną przepuszczalnością błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych w wyniku działania różnych czynników patologicznych lub wady ich mikrostruktury. U małych dzieci choroba przyjmuje postać idiopatycznego zespołu nerczycowego wieku dziecięcego, który przebiega z charakterystycznymi objawami klinicznymi i zmianami laboratoryjnymi, ale jego przyczyna nie została wyjaśniona. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH, ang. autoimmune hepatitis) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, zlokalizowanym głównie w okolicy okołowrotnej zrazika, związanym ze zwiększonym stężeniem gamma-globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych.*

### Dowody naukowe

Wszystkie rekomendacje (południowokoreańskie KASL z 2022 r., francuskie HAS z 2022 r., amerykańskie AASLD z 2019 r.) leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz rekomendacje dla wskazania zespół nerczycowy (amerykańskie KDOQI z 2023 r.) zalecają zastosowanie w obu jednostkach chorobowych prednizonu/prednizolonu lub ogólnie kortykosteroidów bez wskazywania konkretnej substancji czynnej. W odnalezionych wytycznych brak jest odniesienia do stosowania deflazakortu w analizowanych wskazaniach. W przypadku wytycznych leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby odnalezionych w poprzednim raporcie Agencji z 2020 r. większość dokumentów nie odniosła się do stosowania deflazakortu w ramach terapii GKS, jedynie brytyjskie wytyczne BSG z 2010 r. wskazują, że „u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej biochemicznej lub histologicznej remisji po zastosowaniu prednizolonu i azatiopryny można również wypróbować cyklosporynę, budezonid, deflazakort, takrolimus lub cyklofosfamid, chociaż ich skuteczność jest słabo udokumentowana (II-3/C2)”. Natomiast w odniesieniu do wytycznych leczenia zespołu nerczycowego odnalezionych na potrzeby oceny Agencji w 2023 r., wszystkie rekomendacje zalecały leczenie dzieci doustnym prednizonem/prednizolonem, zarówno w pierwotnym, jak i nawracającym zespole nerczycowym. Jedynie autorzy wytycznych IPNA 2022 wskazali, że obecnie nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie deflazakortu zamiast prednizonu w leczeniu zespołu nerczycowego.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych opublikowanych po dacie ostatnich ocen przeprowadzonych w Agencji.

### Problem ekonomiczny

Szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg do apteki wynosi 110,36 zł za 100 tabletek, zawierająca marżę hurtową. Lek wydawany jest pacjentom po uiszczeniu opłaty ryczałtowej w wysokości 3,20 zł/opak (art. 6 ust. 6 ustawy o refundacji). W okresie 01.2023-02.2024 wydano zgody na refundację w sumie 8 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort dla dwóch pacjentów z zespołem nerczycowym oraz 15 opakowań dla jednego pacjenta z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Kwota, na jaką wydano ww. zgody na refundację wynosi 2 538,28 zł.

Oszacowana kosztochłonność terapii, zależnie od wskazania, wynosi 247,21 zł za miesiąc terapii dawką 40 mg deflazakortu. W analizowanych wskazaniach, wynikających ze zlecenia, koszt miesięczny terapii w zespole nerczycowym wynosi 255-382 zł za cykl terapii (8-12 tygodni), natomiast w przypadku autoimmunologicznego zapalenia wątroby – 600-2000 zł, w zależności od populacji (odpowiednio dzieci i dorośli).

### Główne argumenty decyzji

1. *Brak dowodów naukowych wskazujących na wyższą skuteczność i tym samym uzasadniających stosowanie Calcortu (deflazakortu) zamiast innych glikokortykosteroidów we wskazaniu zespół nerczycowy oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby (prednizon/prednizolon, prednizon z azatiopryną).*
2. *Brak wytycznych towarzystw naukowych międzynarodowych i polskich uzasadniających stosowanie Calcortu (deflazakortu) zamiast innych glikokortykosteroidów u chorych z zespołem nerczycowym oraz chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (prednizon/prednizolon, prednizon z azatiopryną).*

### **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 2024 r., poz. 146) 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.3.2024 „Calcort (deflazakort) we wskazaniach: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby”, Data ukończenia: 25 marca 2024 r.





**Stanowisko Rady Przejrzystości**  
**nr 28/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku**  
**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Opzelura**  
**(ruksolitynib) we wskazaniu: bielactwo nabyte**

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Opzelura (ruksolitynib), krem 15 mg/g, we wskazaniu: bielactwo nabyte.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Pismem z dnia 30.01.2024 r., znak PLD.45340.3153.2023.2.KB, Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu produktu leczniczego: Opzelura (ruksolitynib), krem 15 mg/g, we wskazaniu: bielactwo nabyte.*

*Produkt Opzelura sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.).*

Dowody naukowe

*Dowody z badań klinicznych wskazują, że ruksolitynib zwiększa repigmentację i zmniejsza widoczność plam w bielactwie w porównaniu z placebo (nośnik kremu), natomiast zaznacza się brak badań porównujących działanie ruksolitynibu z fototerapią. Nie są dostępne również badania wskazujące jednoznacznie na poprawę jakości życia pacjenta leczonego ruksolitynibem w porównaniu z innymi przyjętymi metodami terapeutycznymi (w tym fototerapią i chemofototerapią).*

Problem ekonomiczny

*Istnieje duża niepewność w zakresie szacowanej wielkości populacji docelowej i rzeczywistego zużycia kremu (czas stosowania i powierzchnia ciała). Powyższe skutkuje dużym rozrzutem wyników BIA.*

Główne argumenty decyzji

- *Brak badań udowadniających przewagę nad refundowanymi komparatorami.*
- *Brak badań potwierdzających poprawę jakości życia.*

- *Niewystarczające dowody na bezpieczeństwo stosowania.*
- *Potencjalnie bardzo wysokie koszty 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 2024 r., poz. 146) 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: WS.4211.5.2024 „Opzelura (ruksolitynib) we wskazaniu: bielactwo nabyte”, data ukończenia: 28 marca 2024 r.



## Opinia Rady Przejrzystości

nr 40/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum 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 substancje czynne goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.*

### Uzasadnienie

*Zaburzenia preferencji seksualnych, określanymi jako parafilie, to trwające przez ponad 6 miesięcy, nawracające, silne, seksualnie podniecające fantazje oraz seksualne pragnienia lub zachowania obejmujące: objekty nieosobowe, cierpienie lub upokorzenie własne lub partnera, także dzieci lub inne niewyrażające zgody osoby. Stosowanie agonistów GnRH, do których należy goserelina, leuprorelina i tryptorelina, skutkuje zahamowaniem wydzielania przez przysadkę mózgową hormonu luteinizującego, zmniejszoną produkcją testosteronu, a w konsekwencji obniżeniem popędu płciowego.*

*Odnalezione w poprzednich opracowaniach Agencji przeglądy systematyczne (Garcia 2011 i Guay 2009) wskazują na korzystny wpływ analogów GnRH na obniżenie poziomu testosteronu oraz redukcję częstości, nasilenia fantazji i aktywności seksualnej pacjentów z zaburzeniami preferencji seksualnych. Przeglądy te wskazują, że analogi GnRH charakteryzują się wysoką skutecznością terapii i powinny być stosowane po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI oraz cyproteronem (lub medroksyprogesteronem).*

*Wytyczne WFSBP 2020 dotyczące leczenia farmakologicznego schorzeń parafilicznych zalecają stosowanie długo działających agonistów GnRH u pacjentów z umiarkowanie wysokim do wysokiego oraz ciężkimi schorzeniami parafilnymi z dużym ryzykiem przemocy seksualnej i poważnych zaburzeń parafilicznych. Zastosowanie octanu cyproteronu wraz z agonistami GnRH jest zalecane, by zapobiec nasileniu objawów i w celu kontroli ryzyka nawrotu zachowań parafilicznych.*

*W opinii z 2015 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadną refundację leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Jak podniesiono, wyniki badań klinicznych oraz przeglądy systematyczne wskazują, że analogi GnRH charakteryzują się wysoką skutecznością terapii, a ich zastosowanie korzystnie wpływa na obniżenie poziomu testosteronu oraz redukcję fantazji i zachowań seksualnych u pacjentów z zaburzeniami preferencji seksualnych. W opiniach z 2018 i 2021 roku Rada opowiedziała się za kontynuacją refundacji.*

*W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia. Z kolei odnalezione międzynarodowe wytyczne WFSBP 2022 dotyczące oceny i leczenia kompulsywnych zachowań seksualnych nie odnoszą się do zaburzeń parafilnych. Wskazano w nich, że wytyczne w zakresie leczenia kompulsywnych zachowań seksualnych ze współwystępującymi zaburzeniami parafilnymi opisano w publikacji Thibaut 2020 (wytyczne WFSBP 2020).*

*Reasumując, od czasu wydania poprzedniej opinii nie pojawiły się nowe dowody uzasadniające zmianę pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości w zakresie finansowania analogów GnRH w przypadku zaburzeń preferencji seksualnych, w razie braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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 2024 r., poz. 146), 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.422.1.12.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4221.20.2021) „Goserelina, leuprorelina i tryptorelina we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu”, data ukończenia: 25 marca 2024 r.