



BP.401.53.2024.AG

**Protokół z posiedzenia  
Rady Przejrzystości 3/2025  
w dniu 20 stycznia 2025 roku  
w formie wideokonferencji**

Maciej Karaszewski otworzył posiedzenie o godzinie 10:03.

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

1. Anna Czerniecka-Kubicka
2. Paweł Grzesiewski
3. Roman Junik
4. Maciej Karaszewski
5. Elżbieta Lanc
6. Marcin Lipowski
7. Tomasz Pasierski
8. Jacek Rubik
9. Anna Socha-Banasiak
10. Małgorzata Sznitowska

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 Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Verzenios (abemaciclibum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) w ramach programu lekowego B.67. „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rythmodan (dysopiramid) we wskazaniach:

- 1) arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe),
  - 2) arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór),
  - 3) kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.
7. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program profilaktyki chorób odstresowych u osób pracujących na terenie województwa małopolskiego”.
8. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Roman Junik zgłosił konflikt interesów w zakresie punktu 3 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Marcin Lipowski zgłosił konflikt interesów w zakresie punktu 2 i 4 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Tomasz Pasierski zgłosił konflikt interesów w zakresie punktu 2 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów. Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dot. oceny leku Forxiga (dapagliflozinum).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Roman Junik.

W dyskusji udział wzięli: Maciej Karaszewski i Roman Junik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „wstrzymujących” z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji omówił raport w sprawie oceny leku Verzenios (abemaciclibum).

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W dyskusji i doprecyzowaniu treści uchwały uczestniczyli: Maciej Karaszewski, Marcin Lipowski i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „wstrzymującym” z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dot. leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale).

Rada wysłuchała stanowiska eksperta.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Jacek Rubik.

W dyskusji i doprecyzowaniu treści uchwały udział wzięli: Maciej Karaszewski, Jacek Rubik, Małgorzata Sznitowska i Marcin Lipowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „wstrzymującym” z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analitik Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie leku Nucala (mepolizumabum).

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Czerniecka-Kubicka, a głos w dyskusji zabrali: Maciej Karaszewski, Tomasz Pasierski i Anna Czerniecka-Kubicka.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Analitik Agencja podsumował najważniejsze informacje z raportu w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rythmodan (dysopiramid).

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Małgorzata Sznitowska.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Maciej Karaszewski i Małgorzata Sznitowska.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Roman Junik opuścił posiedzenie.

**Ad 7.** Analitik Agencji streścił projekt programu polityki zdrowotnej dot. profilaktyki chorób odstresowych u osób pracujących na terenie województwa małopolskiego.

Projekt opinii Rady przedstawiła Elżbieta Lanc, a w dyskusji udział wzięli: Maciej Karaszewski, Elżbieta Lanc, Tomasz Pasierski i Jacek Rubik.

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

**Ad 8.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:09.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 7/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku  
w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu:  
cukrzyca typu 2

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozinum), tabl. powł. 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:*

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa,  
lub*
- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz  
lub przerost lewej komory lub retinopatię,  
lub*
- obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych  
poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia,  
nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,*

*jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii poprzez zaproponowanie RSS głębszego niż proponowany obecnie oraz zaproponowania dodatkowego mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika.*

**Uzasadnienie**

**Problem decyzyjny**

*Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią, tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.*

*Według WHO liczba dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę przekroczyła 800 milionów na całym świecie, co oznacza ponad czterokrotny wzrost od 1990 r. (WHO 2024) i liczba chorych cały czas wzrasta (OECD 2018). Dane*

NFZ wskazują, że w Polsce w 2014 roku na cukrzycę chorowało 2,55 mln dorosłych osób. W 2023 r. liczba wynosiła 3,23 mln. Wśród dorosłych dominowały osoby powyżej 55 r.ż. Osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych.

Wskazane w tytule wnioskuje się o rozszerzenie wskazania, w którym Forxiga jest refundowana od 1.09.2022 r., tj. leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq$  7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dotyczy objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Forxiga, dapagliflozinum, tabl. powł. 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884.

Produkt leczniczy Forxiga w zakresie wskazań dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT pięciokrotnie:

- W 2023 r. produkt Forxiga podlegał ocenie w ramach wniosku o objęcie refundacją w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Stanowisko Rady nr 125/2023 z dnia 30 października 2023 r. było pozytywne pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka uwzględniającego obniżenie urzędowej ceny zbytu leku ze względu na wzrost populacji docelowej. Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. również była pozytywna pod warunkiem obniżenia kosztów terapii poprzez zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, z uwzględnieniem faktu, iż proponowana cena (efektywna) nie powinna być wyższa niż cena przyjęta w okresie obowiązywania decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu oraz zaproponowania dodatkowego mechanizmu zabezpieczającego budżet płatnika.
- W 2020 r. wniosek dotyczył objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga we wskazaniu analogicznym do obecnie ocenianego, tj.: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 r., pod warunkiem zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, tak, aby koszt leku dla płatnika publicznego był wyraźnie niższy od zaproponowanego przez wnioskodawcę. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (nr 67/2020 z 18 września 2020 r.) pod warunkiem pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego względem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w którym uzależnia się wysokość urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem.

- W 2019 r. produkt Forxiga oceniano we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq$  8%. W ramach oceny wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.
- W przypadku oceny przeprowadzonej w 2015 r. 4 i 2013 r. 5 Rada Przejrzystości i Prezes Agencji wydali rekomendację negatywną co do zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga.

*Forxiga była refundowana do 31.10.2023 r. (brak w wykazie refundacyjnym – Obwieszczenie MZ z dnia 20.10.2023), po dwumiesięcznej przerwie powróciła na listy refundacyjne (od 01.01.2024 r., obwieszczenie MZ z dnia 11.12.2023 r.)*

#### Dowody naukowe

*Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące DAPA z PLA jako terapie dodane do leczenia podstawowego (DECLARE-TIMI 58) oraz 1 badanie efektywności praktycznej (Norhammar 2019) porównujące DAPA z innymi lekami przeciwcukrzycowymi pod kątem oceny bezpieczeństwa i odsetka zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2.*

*W badaniu DECLARE-TIMI 58 w grupie DAPA vs PLA po 48 mies. obserwacji odnotowano IS mniejszą częstość zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, występowania złożonego „nerkowego” punktu końcowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca.*

*Do analizy klinicznej włączono publikacje: Yankach 2024, Abdelhady 2024 (przeglądy systematyczne), Sinha 2024 (metaanaliza), Cahn 2022, Cahn 2020 (analizy post-hoc do badania DECLERE-TIMI), w których oceniano m.in. zależność skuteczności DAPA vs PLC w odniesieniu do wyjściowego poziomu HbA1c oraz stosowanych leków hipoglikemizujących.*

*Odnaleziono 11 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2016a, NICE 2016b, HAS 2020, HAS 2015, HAS 2014, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2014, SMC 2015, PBAC 2013, PHARMAC 2019); 4 rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2024, ZN 2021a, SMC 2012, SMC 2014); 2 rekomendacje negatywne (PHARMAC 2024, ZN 2018); 2 opinie oceniające występowanie dodatkowej korzyści klinicznej (G-BA 2022, G-BA 2019).*

#### Problem ekonomiczny

*Dapagliflozyna (Forxiga, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana w Polsce we wskazaniu diabetologicznym, nefrologicznym, kardiologicznym.*

*Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej, przy [REDAKTOWANE] i poziomie odpłatności dla pacjenta (30%). Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej) wynosi aktualnie 160,18 PLN/opak. [REDAKTOWANE]*

*W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet: zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i w 2. roku refundacji (wariant z RSS) oraz o ok. 113,0 mln PLN i 241,8 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant bez RSS).*

*Przy przyjęciu minimalnego wariantu oszacowań populacji dodatkowe wydatki z perspektywy płatnika z uwzględnieniem RSS wyniosą [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji. W wariantcie nieuwzględniającym RSS wydatki z perspektywy NFZ wyniosą [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji. Przyjęcie minimalnego wariantu oszacowań populacji wiąże się ze [REDAKTOWANE]*

*Natomiast przy przyjęciu maksymalnego wariantu oszacowań populacji dodatkowe wydatki z perspektywy płatnika z uwzględnieniem RSS wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w I i II roku refundacji. W wariantcie nieuwzględniającym RSS wydatki z perspektywy NFZ wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] refundacji. Przy przyjęciu maksymalnego wariantu oszacowań populacji wiąże się ze [REDAKTOWANE]*

*Wariant, który wpływa najbardziej na wzrost/spadek wydatków względem wariantu podstawowego to wariant zakładający włączenie leku na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów 65 lat i starszych (70% udziału).*

[REDAKCYJNE]

*Drugim scenariuszem analizy, który wpływa na wzrost/spadek wydatków względem wariantu podstawowego [REDAKCYJNE]*

[REDAKCYJNE]

*Kolejnym scenariuszem analizy, który wpływa na wzrost/spadek wydatków względem wariantu podstawowego (niezależnie od uwzględnienia RSS), to wariant zakładający wyższy/n niższy odsetek chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Prognozowane dodatkowe wydatki przy przyjęciu alternatywnej wyższej/n niższej wartości odsetka chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wzrosną/spadną odpowiednio [REDAKCYJNE]*

[REDAKCYJNE]

**Główne argumenty decyzji:**

- dowody naukowe potwierdzające korzyść kliniczną;
- pozytywne rekomendacje refundacyjne;
- wysokie koszty refundacji.

**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 2024 r., poz. 930 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.423.0.15.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość”; data ukończenia 10 stycznia 2025 r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 8/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku  
w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu  
lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:*

- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 50 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500979;
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 100 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500986;
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 150 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500993,

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania dodatkowego mechanizmu zabezpieczającego całkowite wydatki płatnika (typu cap).*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Rak piersi (rak sutka) to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który początkowo rozwija się w obrębie piersi, a następnie może dawać przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet. Biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby, wczesny rak piersi (w stopniu 0-IIA) jest rozpoznawany, gdy guz nie rozprzestrzenił się poza pierś i węzły chłonne pachowe; zwykle jest operacyjny. Pierwszym etapem leczenia jest chirurgiczne usunięcie nowotworu, a następnie w przypadku guzów stymulowanych przez hormony podawana jest hormonoterapia, a w uzasadnionych przypadkach dodatkowo chemioterapia.*

*Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), który uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy (Rb), co prowadzi do blokowania podziałów komórkowych i zahamowania rozrostu guza. Lek podawany jest doustnie; jeden cykl leczenia trwa 4 tygodnie. Został dopuszczony do obrotu przez EMA dnia 27 września 2018 r.*

Wnioskowane wskazanie refundacyjne - rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania: produkt leczniczy Verzenios w skojarzeniu z hormonoterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu; u kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną inhibitorem aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) – jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskodawca zaproponował RSS, który w opinii AOTMiT jest możliwy do wprowadzenia.

Produkt Verzenios (abemacyklib) był przedmiotem opinii Rady Przejrzystości we wnioskowanym wskazaniu i uzyskał opinię negatywną (nr 6/2023 z dn. 9 stycznia 2023 r.). Rada jako główne argumenty wskazała: brak długookresowych wyników badań, występowanie istotnych zdarzeń niepożądanych, brak udowodnionej dodatkowej korzyści u kobiet po menopauzie oraz wysokie obciążenie dla budżetu płatnika i refundację abemacyklibu jedynie w 2 krajach europejskich. Negatywną rekomendację wówczas wydał też Prezes Agencji.

#### Dowody naukowe

Podstawą analizy klinicznej były wyniki jednego pierwotnego badania RCT (monarchE, Johnston 2020a), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu w połączeniu ze standardową terapią hormonalną (ABE+HT) vs standardowa terapia hormonalna (HT); do badania włączono 5 637 pacjentów. Badanie monarchE obejmowało 2 kohorty pacjentów (populacja ITT), różniące się pomiędzy sobą kryteriami, które definiowały wysokie ryzyko nawrotu choroby. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania, tylko pacjenci z kohorty 1 (91% pacjentów) odpowiadają zapisom programu lekowego w zakresie definicji wysokiego ryzyka nawrotu. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono zarówno dla kohorty 1 jak i populacji ITT, natomiast w zakresie bezpieczeństwa wyłącznie w populacji ITT.

W kohorcie 1 w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) wykazano IS 33% redukcję ryzyka w grupie pacjentów stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących wyłącznie HT [HR=0,670 (95% CI: 0,588; 0,764)]. Wyniki 5-letniego wskaźnika IDFS wynoszą 83,2% w grupie ABE+HT oraz 75,3% w grupie HT. W ramach drugorzędowych punktów końcowych wykazano IS przewagę ABE+HT nad HT w przypadku przeżycia wolnego od nawrotu odległego (DRFS) - odnotowano 33,5% redukcję

ryzyka [HR=0,665 (95% CI: 0,577; 0,765)], natomiast w przypadku przeżycia całkowitego (OS) nie stwierdzono różnic między interwencjami [HR=0,894 (95%: 0,738; 1,084)]. Wyniki w ramach populacji ITT były zbieżne z obserwowanymi w kohorcie 1.

W przypadku OS nie odnotowano różnic między interwencjami, co (ze względu na dobre rokowanie pacjentów z wczesnym rakiem piersi, gdzie przeżycie 5-letnie wynosi ponad 90%) może mieć związek ze zbyt krótkim okresem obserwacji, którego mediana wynosiła 54 miesiące (zgodnie z planem badania, które zostanie zakończone w 2029 r., czas dla oceny OS wynosi około 10 lat). Pomimo braku przewagi ABE+HT nad HT w ramach OS, ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni, a także wytyczne towarzystw naukowych wskazują IDFS, czyli pierwszorzędkowy punkt końcowy, jako istotny klinicznie.

Ogólnie stosowanie ABE+HT w porównaniu do HT wiązało się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa w ramach wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 15% uczestników badania, z wyjątkiem bólu stawów oraz uderzeń gorąca, gdzie odnotowano IS mniejszą szansę na wystąpienie zdarzenia niepożądanego. Najczęściej występowały: biegunka, neutropenia, zmęczenie, leukopenia, ból brzucha, nudności, niedokrwistość, ból głowy oraz wymioty. Wskazane AEs były zgodne z przedstawionymi w ChPL Verzenio. Największy udział wśród AEs prowadzących do wstrzymania lub redukcji dawki ABE dotyczył biegunki (odpowiednio 19,5% oraz 17,3%) oraz neutropenii (odpowiednio 15,8% oraz 8,1%). Dane raportowane przez pacjentów (PRO) dotyczące jakości życia wskazują na podobne wyniki w grupie ABE+HT oraz HT.

Wszystkie rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność stosowania abemacyklibu w ramach hormonoterapii adjuwantowej u pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu (międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2023, europejskie ESMO 2024, amerykańskie NCCN 2024 oraz ASCO 2024).

### Problem ekonomiczny

Według oszacowań ekspertów klinicznych, liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, powinna mieścić się w zakresie od 400 do 700 osób w I roku i od 1200 do 1500 osób w II roku.

W ramach analizy użyteczności kosztów porównano zastosowanie produktu Verzenio w skojarzeniu z hormonoterapią vs hormonoterapia w horyzoncie dożywotnym (49-letnim). W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł 165 tys. PLN/QALY w wariacie bez RSS

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje wzrost wydatków w wariacie bez RSS o ok. 58,4 mln PLN w I roku oraz 162,2 mln PLN

w II roku refundacji,

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2023, NICE 2022, SMC 2022, PBAC 2023) oraz 2 pozytywne warunkowe (CDA-AMC 2024, NCPE 2023) i 1 negatywną (ZIN 2023).

Według Wnioskodawcy produkt leczniczy Verzenios jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich krajach poziom refundacji wynosi 100%, a refundacja odbywa się zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Główne argumenty decyzji:

- Skuteczność w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS), tj. pierwszorzędnego punktu końcowego w trwającym badaniu RCT (monarchE).
- Pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych i ekspertów klinicznych.
- Efektywność kosztowa.
- Refundacja w większości krajów UE i EFTA.

**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 2024 r., poz. 930 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.423.1.66.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku „Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)«”; data ukończenia opracowania: 8 stycznia 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Eli Lilly Polska sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Eli Lilly Polska sp. z o.o.).



## Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 9/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku

w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.67. „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:*

- *HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 25 ml, GTIN: 05909991072872,*
- *HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 50 ml, GTIN: 05909991072889,*
- *HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 100 ml, GTIN: 05909991072896,*
- *HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 200 ml, GTIN: 05909991072902,*
- *HyQvia (immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 300 ml, GTIN: 05909991072926,*

*w ramach programu lekowego: B.67. „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia hurtowej ceny leku HyQvia, do takiej wartości by koszt leczenia pacjenta w ramach programu lekowego nie przekraczał kosztów leczenia refundowanym komparatorem tj. lekiem Hizentra.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP, ang. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy) należy do postępujących chorób neurologicznych, u podłoża której leży demielinizacyjny proces uszkodzający nerwy obwodowe i korzenie nerwowe. Klasyczna postać objawia*

się symetrycznym osłabieniem siły mięśniowej z towarzyszącymi zaburzeniami czucia i zniesionymi odruchami głębokimi. Obserwuje się również występowanie atypowych postaci choroby.

CIDP należy do chorób rzadkich, a ze względu na nierzadko niejasny obraz kliniczny oraz brak ujednoczonych kryteriów diagnostycznych, dane epidemiologiczne mogą różnić się w zależności od regionu. Szacuje się, że w zależności od lokalizacji geograficznej rozpowszechnienie CIDP mieści się w granicach od 0,67 przypadków na 100 000 osób do 10,3 przypadków na 100 000 osób.

Obecnie w ramach programu lekowego B.67 „LECZENIE IMMUNOGLOBULINAMI CHORÓB NEUROLOGICZNYCH ze środków publicznych w Polsce finansowane są immunoglobuliny do podania podskórnego tj. Hizentra (w tożsamym wskazaniu tj. jako leczenia podtrzymujące po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg)), a także immunoglobuliny do podania dożylnego: Flebogamma DIF, Privigen, Kiovig oraz Ig VENA (w leczeniu i podtrzymaniu remisji choroby).

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna oraz rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20), do podania podskórnego (SCIg)), stosowana we wskazaniu tożsamym z zarejestrowanym, tj. u pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną, jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą immunoglobuliny do wlewów dożylnych (IVIg).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

### Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 17 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz jedno doniesienie konferencyjne, spełniające przyjęte kryteria włączenia.

Dwie z odnalezionych publikacji obejmowały porównanie wnioskowanej technologii z placebo (fSCiG vs. PLC) badanie RCT ADVANCE-CIDP 1 (Bril 2023 oraz doniesienie konferencyjne Hadden 2024).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z przyjętymi komparatorami. Z tego względu do przeglądu włączono badania pozwalające na przeprowadzenie następujących porównań:

- porównania pośredniego preparatów fSCiG vs. SCiG: SCiG vs. PLC: trzy publikacje opisujące badanie RCT PATH (van Shaik 2016, van Shaik 2018, Hartung 2020);



- *porównania pośredniego preparatów fSClg vs. IVlg: IVlg vs. PLC: dwa badania RCT ICE (Hughes 2008) oraz Adrichem 2022.*

*Dodatkowo, celem uzupełnienia prowadzonych analiz o wyniki badań dla porównania podskórnego podania IgG (SClg) z podaniem dożylnym (IVlg) bez identyfikacji preparatu immunoglobuliny podskórnej, zidentyfikowano 11 publikacji opisujących 10 badań – Cocito 2014 (publikacje Cocito 2014, Cocito 2016), Cocito 2011, Cocito 2016a, Gingele 2021, Hadden 2015, Hansen 2023, Kapoor 2021, Markvardsen 2014, Vu 2021, Yoon 2015.*

*Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia, w którym przedstawiono porównanie SClg vs IVlg: Racosta 2017, gdzie przedstawiano wyniki w populacjach pacjentów z CIDP i MMN (wielogniskowa neuropatia ruchowa, ang. multifocal motor neuropathy). Ponadto, w odpowiedzi na uwagę Agencji, w ramach przekazanych uzupełnień, wnioskodawca przedstawił opis przeglądu systematycznego Ramzi 2024 – przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą prezentujący ocenę immunoglobulin podawanych podskórnie (SClg) w populacji chorych na CIDP.*

*Wyniki wymienionych wyżej badań wskazują na porównywalną skuteczność w odniesieniu do wszystkich parametrów końcowych oceny oraz bezpieczeństwo leku HyQvia w porównaniu z komparatorami tj SClg oraz IVlg.*

#### Wytyczne towarzystw naukowych:

*Wytyczne European Academy of Neurology (EAN) 2021, American Society for Apheresis (ASFA) 2023, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) 2023, Cintas 2023 oraz zaktualizowane wytyczne EAN - Muley 2023) wskazują się na możliwość leczenia pacjentów z CIDP za pomocą dożylnie podawanych immunoglobulin. Forma podskórna podania w ramach wnioskowanej populacji jest wskazana do stosowania w ramach leczenia podtrzymującego (ASFA 2023).*

*Dodatkowo wytyczne EAN 2021 wymieniają IVlg oraz SClg jako równoważne opcje leczenia u pacjentów z aktywną postacią choroby, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne IVlg.*

*W ramach publikacji Muley 2023 przedstawiono zaktualizowane informacje wytycznych EAN. Zaktualizowane wytyczne zalecają SClg jako leczenie podtrzymujące w CIDP po uprzedniej poprawie stanu pacjenta po podaniu IVlg.*

#### Problem ekonomiczny

*W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, z uwagi na brak dowodów klinicznych świadczących o przewadze ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów tj. terapii z zastosowaniem preparatów do podania*

podskórnego (tj. Hizentra) oraz preparatów do podania dożylnego, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego.

Według oszacowań wnioskodawcy, średni roczny koszt leczenia produktem leczniczym HyQvia pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną w ramach terapii podtrzymującej w wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wynosi [redacted] i jest on niższy od całkowitego kosztu terapii z wykorzystaniem preparatu Hizentra o [redacted] zł oraz wyższy o [redacted] w porównaniu z leczeniem immunoglobulinami dożylnymi. Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla porównania z SClg nie uzyskano różnic w ponoszonych kosztach leczenia (inkrementalny koszt równy 0 zł), natomiast w porównaniu z IVIg koszt leczenia preparatem HyQvia jest wyższy o 86,6 tys. Zł.

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca zakłada, że oceniana technologia będzie zastępowała głównie lek Hizentra tj. inny preparat podskórny finansowany w ramach programu lekowego w analogicznym wskazaniu, w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, z uwzględnieniem RSS dla ocenianej technologii oraz dla produktu Hizentra.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, w przyjętym horyzoncie czasowym, wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego HyQvia w ramach wnioskowanego programu lekowego, z uwzględnieniem RSS, będzie wiązało się [redacted]

[redacted] W wariantcie bez RSS oszacowane wyniki wskazują na wzrost kosztów leczenia pacjentów z CIDP o 1,4 mln zł w 1 roku, 2,9 mln zł w 2 roku oraz 4,2 mln zł w 3 roku.

Zakładając, że oceniana technologia będzie zastępowała głównie lek Hizentra tj. inny preparat podskórny finansowany w ramach programu lekowego w analogicznym wskazaniu, przeprowadzono obliczenia własne Agencji z uwzględnieniem RSS dla ocenianej technologii oraz dla leku Hizentra. [redacted]

#### Główne argumenty decyzji:

- Dowody naukowe wskazujące na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leku w odniesieniu do komparatorów tj. IVIg oraz SClg;

- *Korzystniejszy profil farmakokinetyczny umożliwiający zwiększenie odstępu pomiędzy poszczególnymi dawkami immunoglobulin;*
- *Rekomendacje towarzystw naukowych;*
- *Refundacja leku w tożsamym wskazaniu w innych państwach.*

#### **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 2024 r., poz. 930 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.423.1.68.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku HyQvia (immunoglobulina ludzka normalna z rekombinowaną ludzką hialuronidazą) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B67 »Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)«”; data ukończenia 9 stycznia 2024 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 (Takeda Pharma Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Takeda Pharma 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 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Takeda Pharma Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (Takeda Pharma Sp. z o.o. oraz CSL Behring GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Takeda Pharma Sp. z o.o. oraz CSL Behring GmbH) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Takeda Pharma Sp. z o.o. oraz CSL Behring GmbH).



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 10/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku  
w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumab) w ramach programu  
lekowego „Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym (HES)  
(ICD-10: D72.11)”

*Rada Przejrzystości uznaje niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:*

- Nucala (mepolizumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148,
- Nucala (mepolizumabum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018,

*w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Pismem z dnia 21.10.2024 r., znak PLR.4500.1037.2024.10.RBO PLR.4500.1038.2024.6.RBO (data wpływu do AOTMiT 21.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie stanowiska Rady Przejrzystości 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:*

- Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml, kod GTIN: 05909991407148,
- Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1 ml, kod GTIN: 05909991407018,

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)”.*

*Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Nucala (mepolizumab, MEPO) o leczenie dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES). Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Nucala definiowane jest poprzez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego.*

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Nucala o szczegółowe kryteria włączenia do programu.

### Dowody naukowe

Hipereozynofilia (HE) to występowanie eozynofilii we krwi obwodowej  $>1\ 500/\mu\text{l}$ . Mogą jej towarzyszyć nacieki eozynofilów w tkankach – hipereozynofilia tkankowa; w przypadku uszkodzeń narządowych używa się pojęcia „zespół hipereozynofilowy” (HES). HE/HES może mieć charakter nienowotworowy (reaktywny, wrodzony lub idiopatyczny) albo nowotworowy (HESN, 5–15% przypadków, m.in. przewlekła białaczka eozynofilowa [CEL]).

Obecnie w Polsce pacjenci chorujący na zespół hipereozynofilowy są leczeni przy wykorzystaniu standardowej opieki zdefiniowanej jako podawanie stabilnych dawek glikokortykosteroidów, przede wszystkim prednizonu, w formie monoterapii lub w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi/cytotoksycznymi lub z innymi lekami np. 62-mimetykami.

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Nucala (mepolizumab, MEPO), w postaci roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES).

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.

Jako komparator uwzględniono terapię standardową (ang. standard of care, SoC) zdefiniowaną jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi lekami (hydroksykarbamid, cyklosporyna, metotreksat, imatynib, azatiopryna, interferon  $\alpha$ ).

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT 200622 mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MEPO + SoC w porównaniu z PLC + SoC u pacjentów z HES wraz z uzupełnieniem o dane badania fazy przedłużonej Gleich 2021 mającego na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa, korzyści klinicznej i farmakodynamiki mepolizumabu.

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES w 32-tygodniowym okresie badania, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, zarówno w przypadku OR [OR=0,33 (95% CI: 0,14; 0,73), p=0,0065] jak i RD [RD= -25,93 (95% CI: -43,65; -8,20), p=0,0041].

W badaniu RCT 200622 w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku efektów wyrażonych jako współczynnik ryzyka [HR=0,34 (95% CI: 0,18; 0,67), p=0,002].

W badaniu RCT 200622 w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń HES bądź wycofali się z badania w tygodniach 20.-32., odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących MEPO + SoC vs PLC + SoC, w przypadku OR [OR=0,37 (95% CI: 0,15; 0,91), p=0,0311] jak i RD [RD= -18,52 (95% CI: -34,68; -2,36), p=0,0247].

W przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, tj. dodanie MEPO do standardowego postępowania nie przyczynia się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa.

W badaniu 200622 jednym z głównych kryteriów wykluczenia chorych była zagrażająca życiu postać HES. W związku z powyższym brak jest danych dot. wpływu ocenianej interwencji na cięższe postaci choroby. Ponadto zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego pacjenci z ciężką postacią HES nie są wykluczeni z terapii mepolizumabem.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami celem leczenia HES jest osiągnięcie remisji objawów klinicznych. Wytyczne kliniczne WHO 2024 wskazują, iż mepolizumab wykazał skuteczność w zmniejszaniu ryzyka zaostrzeń i jako terapia oszczędzająca sterydy u pacjentów z I-HES. Po zaprzestaniu terapii korzyści wydają się być krótkotrwałe i istnieje ryzyko nawrotu eozynofilii. Zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi (Kuna 2024) w przypadku HES zalecana dawka MEPO wynosi 300 mg co 4 tygodnie. Mepolizumab, z lub bez doustnych GKS w niskiej dawce, jest również zalecany w terapii podtrzymującej w HES.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2022), dwie rekomendacje negatywne (NICE 2022 i SMC 2022) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2022 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2022 roku wskazano, że Nucala (mepolizumab) przynosi poprawę terapeutyczną w leczeniu niedostatecznie kontrolowanego zespołu hipereozynofilowego limfocytowego lub idiopatycznego.

Ze względu na brak złożenia wniosku angielski NICE stwierdził, iż brak jest możliwości wydania rekomendacji, natomiast szkocki SMC wydał rekomendację negatywną.

IQWiG w 2022 r. pierwotnie uznał, iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona. Po uwzględnieniu informacji pochodzących z procedury zgłaszania uwag uznano, iż istnieją dowody znaczących dodatkowych korzyści (m.in. na podstawie wyników dla jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza życia SF-36).

### Problem ekonomiczny

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Nucala finansowaniem w ramach programu lekowego we wskazaniu dotyczącym dorosłych pacjentów z aktywnym niemieloidalnym zespołem hipereozynofilowym (ang. hypereosinophilic syndrome, HES).

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej, wynikającym z dostępności danych i przyjętej techniki oraz horyzontu czasowego analizy, jest brak dostarczenia wyników nt. efektywności kosztowej stosowania leku Nucala (w porównaniu z przyjętym komparatorem) jako terapii przewlekłej we wnioskowanej populacji pacjentów z HES w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Istnieje niepewność co do średniego czasu terapii za pomocą leku Nucala w ramach uzgodnionego PL, który będzie obserwowany w rzeczywistości, i tym samym niepewność, czy przyjęty w analizie horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).

### Główne argumenty decyzji:

- Po zaprzestaniu terapii korzyści wydają się być krótkotrwałe i istnieje ryzyko nawrotu eozynofilii;
- Niepewność co do oczekiwanego średniego czasu terapii;
- Niejednoznaczne rekomendacje kliniczne;
- Brak wyników nt. efektywności kosztowej stosowania leku Nucala (w porównaniu z przyjętym komparatorem) jako terapii przewlekłej we wnioskowanej populacji pacjentów z HES w ramach uzgodnionego programu lekowego.
- Brak danych dot. wpływu ocenianej interwencji na cięższe postacie choroby - pacjenci z ciężką postacią HES nie są wykluczeni z terapii mepolizumabem.



**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 2024 r., poz. 930 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.423.1.64.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)”; data ukończenia: 9 stycznia 2025 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 11/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Rythmodan (dyzopiramid) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe,  
arytmie komorowe, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi  
odpływu lewej komory

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Rythmodan (dyzopiramid) we wskazaniu:*

- *kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.*

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Rythmodan (dyzopiramid) we wskazaniach:*

- *arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór),*
- *arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe).*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Dyzopiramid należy do grupy I leków antyarytmicznych - wpływa na zmniejszenie aktywności błonowej, przedłuża okres efektywnej refraksji (ang. effective refractory period, ERP), skraca ERP w węźle przedsionkowo-komorowym oraz przedłuża przewodzenie w szlakach dodatkowych. Wskazania wnioskowane korespondują ze wskazaniami rejestracyjnymi. Produkty lecznicze (kapsułki, tabletki o przedłużonym uwalnianiu) zawierające dyzopiramid nie są zarejestrowane na terenie Polski i wnioski dotyczy importu docelowego. W roku 2021 wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 108/2021) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa (nr 108/2021) w sprawie zasadności finansowania dyzopiramidu we wnioskowanych wskazaniach. Wcześniejsza decyzja była wydana w roku 2018.*

##### Dowody naukowe

Odnaleziono dwie nowe publikacje z nowymi danymi dla stosowania dyzopiramidu u chorych z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi lewego odpływu (Güler 2025) lub jej objawami w populacji pediatrycznej (Topriceanu 2023). Opublikowane wyniki nie wpływają na wnioskowanie z dotychczas opisywanych badań dotyczących stosowania dyzopiramidu.

Do analizy Güler 2025 włączono 127 chorych, w tym 65 w grupie stosującej schemat zawierający dyzopiramid i 67 chorych w grupie kontrolnej. W badaniu potwierdzono zasadność stosowania dyzopiramidu, szczególnie u chorych doświadczających symptomów choroby pomimo stosowania betablokerów. Obserwowana poprawa wydolności wskazuje na możliwości leku w zakresie poprawy jakości życia. Do badania Topriceanu 2023 włączono 51 chorych i wyniki wskazują, że dyzopiramid jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu objawów związanych z LVOTO w zawężającej kardiomiopatii przerostowej u dzieci.

W odnalezionych wytycznych (7 dokumentów) wskazuje się na zasadność stosowania dyzopiramidu w kardiomiopatii przerostowej, w szczególności u chorych ze współistniejącym zwężeniem drogi odpływu lewej komory (LVOTO) jako leku kolejnej linii po niepowodzeniu lub u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania leków pierwszego wyboru. Dla pozostałych wskazań, tj. arytmii komorowych i nadkomorowych dyzopiramid wskazano jako lek możliwy do stosowania wśród innych leków modyfikujących rytm serca (PTK 2022/PTK 2023).

Brak jest dowodów naukowych na stosowanie leku we wskazaniach:

- arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór),
- arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe).

#### Problem ekonomiczny

W analizowanych wskazaniach w 2023 roku wydano zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Rythmodan w ramach importu docelowego dla 47 pacjentów. Szacuje się, że 95% chorych korzysta z opakowania produktu leczniczego Rythmodan zawierającego 84 kaps. po 100 mg z ceną hurtową 121,97 zł/opak. natomiast pozostałe 5% chorych stosuje opak. 20 kaps. po 250 mg z ceną hurtową 43,61 zł/opak. Lek wydawany jest pacjentom po uiszczeniu opłaty ryczałtowej w wysokości 3,20 zł/opak. Zgodnie z prognozą liczba chorych w kolejnych latach wyniesie ok. 70 osób, co przy refundacji leku wiąże się z wydatkami budżetowymi wynoszącymi ok. 80 tys. zł rocznie.

Oceniana substancja czynna dostępna jest w różnych krajach pod różnymi nazwami handlowymi. Zgodnie z zasadami optymalizacji wydatkowania środków publicznych pozyskiwana technologia, powinna pochodzić z rynku o najkorzystniejszym współczynniku kosztu.

**Główne argumenty decyzji:**

- *wytyczne kliniczne wskazują na zasadność zastosowania leku w ograniczonej populacji pacjentów, dla których inne opcje terapeutyczne okazały się niewystarczające;*
- *aktualne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leku u dorosłych i u dzieci we wskazaniu kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory;*
- *koszty leku nie są wysokie;*
- *brak jest aktualnych dowodów naukowych uzasadniających stosowanie leku w pozostałych ocenianych wskazaniach.*

**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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.41.2024 „Rythmodan (dyzopiramid) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory”; data ukończenia: 16 stycznia 2025 r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 14/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku  
o projekcie programu „Program profilaktyki chorób odstresowych  
u osób pracujących na terenie województwa małopolskiego”  
realizowany przez: Województwo Małopolskie

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki chorób odstresowych u osób pracujących na terenie województwa małopolskiego” realizowany przez: Województwo Małopolskie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.*

**Uzasadnienie**

*Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej realizowany przez woj. małopolskie. Celem programu jest zwiększenie o co najmniej 20% radzenia sobie ze stresem wśród co najmniej 75 % osób pracujących w populacji objętej programem w woj. małopolskim. Populację stanowią będą osoby pracujące narażone na stres: kadra zarządzająca, pracownicy sektora ochrony zdrowia, pedagodzy, pracownicy pomocy społecznej, służby mundurowe, górnicy, pracownicy fizyczni sektora budowlanego – ok. 900 osób.*

*Planowany termin realizacji: 2025-2029*

*Budżet programu: 1 071 996, 25 zł, w tym:*

- *974 818, 94 zł środków UE*
- *98 906, 94 zł z dotacji celowej*
- *61 892, 50 zł z wkładu własnego*

*Koszty jednostkowe:*

- *średni maksymalny koszt wsparcia uczestnika – 1500 zł (w czym zostały uwzględnione koszty pośrednie; szacunek oparto o średni koszt godziny warsztatów wraz z ewentualnym dowozem i zwrotem kosztów za opiekę nad osobą zależną);*
- *koszt przypadający na 1 uczestnika w programie – 1014, 97 zł.*

*RP opiniowała już 2 podobne programy woj. małopolskiego z zakresu medycyny pracy. Jeden projekt z dn. 02.08.2018 r otrzymał opinię pozytywną warunkowo, a drugi z dn. 17.05.2024 r opinię negatywną.*

*W obecnie ocenianym programie większość uwag została uwzględniona.*

*Wnioskodawca opisał problem zdrowotny w sposób szczegółowy i precyzyjny. Przedstawił definicję stresu, jego etapy, czynniki mające wpływ na jego występowanie, rodzaje reakcji na stres oraz wskazał stresogenne obszary życia, m. in. środowisko pracy. Wnioskodawca odniósł się do sytuacji epidemiologicznej.*

*W mapach Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 w ramach rekomendowanych działań dla woj. małopolskiego wskazano na: podejmowanie działań mających na celu zwiększenie dostępności i jakości usług z zakresu psychiatrii dla dorosłych, szczególnie na obszarach, na których dostęp do wybranych form opieki jest ograniczony.*

*W rekomendacjach towarzystw naukowych wskazuje się, że dobrze zaplanowane, ukierunkowane i wdrożone programy promocji zdrowia dotyczące redukcji czynników stresowych w miejscu pracy mogą być skuteczną i opłacalną interwencją przy niewielkich nakładach finansowych (EC 2023, WHO 2010, NICE 2015).*

*Ponadto Państwowa Inspekcja Pracy wskazuje na potrzebę realizacji wśród pracowników działań z zakresu doskonalenia umiejętności radzenia sobie ze stresem.*

*Interwencje zaplanowane w ramach programu nie są realizowane w ramach świadczeń gwarantowanych, finansowanych ze środków publicznych, ale stanowią ich uzupełnienie.*

*W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie warsztatów psychoedukacyjnych oraz działań edukacyjnych. Wnioskodawca przedstawił wartości docelowe celu głównego i celów szczegółowych oraz 4 mierniki efektywności.*

*Ewaluacja programu przeprowadzona zostanie po jego zakończeniu.*

#### Główne argumenty decyzji:

- wzrost wiedzy na temat źródeł i objawów stresu wśród osób narażonych na podwyższony poziom stresu;*
- profilaktyka chorób będących istotnym problemem zdrowotnym regionu;*
- eliminowanie czynników ryzyka dla zdrowia występujących w miejscu pracy;*
- program jest zgodny z mapami Potrzeb Zdrowotnych dla woj. małopolskiego;*
- działania programu wykraczają poza zakres świadczeń gwarantowanych i stanowią wartość dodaną do funkcjonującego systemu opieki zdrowotnej;*

- *nowe rozwiązania systemowe zapewniające skuteczność usług zdrowotnych;*
- *zaplanowano właściwe wykorzystanie środków z budżetu Państwa oraz UE.*

**Uwagi Rady:**

- *precyzyjne określenie liczebności populacji kwalifikującej się do udziału w programie;*
- *wyodrębnienie osobnych schematów postępowania na warsztatach psychoedukacyjnych wobec poszczególnych grup zawodowych;*
- *określenie kosztów promocji programu;*
- *wyodrębnienie kosztów wchodzących w skład kosztów pośrednich;*
- *przedstawienie kosztów monitorowania i ewaluacji programu;*
- *doprecyzowanie kosztów całkowitych programu – w projekcie przedstawiono całkowite koszty programu na lata 2026-2028, podczas gdy okres realizacji obejmuje lata 2025-2029;*
- *uzupełnienie mierników efektywności o prawidłowo sformułowany miernik dla celu głównego.*

**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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr OT.431.97.2024 „Program profilaktyki chorób odstresowych u osób pracujących na terenie województwa małopolskiego”; data ukończenia: styczeń 2025 r. oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy polityki zdrowotnej z zakresu medycyny pracy – wspólne podstawy oceny” z listopada 2017 r.

