



BP.401.6.2025.BW

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 19/2025
w dniu 12 maja 2025 roku
w formie wideokonferencji**

Małgorzata Bała otworzyła posiedzenie o godzinie 10:00.

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

1. Małgorzata Bała
2. Anna Czerniecka-Kubicka
3. Małgorzata Dziedziak
4. Roman Junik
5. Marcin Lipowski
6. Marcin Kołakowski
7. Ewa Obuchowicz
8. Zbigniew Siudak
9. 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 Uplizna (inebilizumabum) w ramach programu lekowego: B.138.FM. „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Livmarli (maralixibat) we wskazaniu: leczenie chorych z zespołem ALAGILLE'A (ICD-10: Q44.7).
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Qalsody (tofersenum) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane zanikowe boczne (ICD- 10: G12.2).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego: B.113. „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N.18)”.
6. Przygotowanie opinii w sprawie oceny klinicznej zasadności oraz skutków ekonomicznych wprowadzenia zmian zgodnie z projektem programu B.158.FM. „Leczenie chorych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu A/B i B (ICD-10: E75.241, E75.244)”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Trimbaw (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras dihydricus + glycopyrronium) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów

astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Trimbrow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras dihydricus + glycopyrronium) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych.
9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki oraz kompleksowej diagnostyki w zakresie spektrum płodowego zespołu alkoholowego (FAS/FASD) na terenie Dolnego Śląska.
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów. Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) przyjęła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował kluczowe dane z raportu dot. oceny leku Uplizna (inebilizumabum).

Projekt stanowiska przedstawił Marcin Kołakowski.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której wypowiedzieli się: Małgorzata Bała, Marcin Kołakowski, Marcin Lipowski i Zbigniew Siudak, a w doprecyzowaniu treści stanowiska udział wzięli Małgorzata Bała i Marcin Kołakowski.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji streścił raport dot. produktu leczniczego Livmarli (maralixibatam), a projekt stanowiska Rady przedstawił Roman Junik.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której udział wzięli: Marcin Lipowski, Roman Junik, Aleksandra Zasada i Ewa Obuchowicz.

W doprecyzowaniu treści uchwały uczestniczyli: Małgorzata Bała, Roman Junik, Marcin Kołakowski i Aleksandra Zasada.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji przedstawił kluczowe dane z raportu dot. produktu leczniczego Qalsody (tofersenium).

Rada wysłuchała stanowisk przedstawicieli pacjentów, którzy odpowiadali na pytania Rady.

We wstępnej dyskusji Rady udział wzięli: Marcin Lipowski, Ewa Obuchowicz, Aleksandra Zasada i Marcin Kołakowski.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Ewa Obuchowicz, a w doprecyzowaniu jego treści wypowiedzieli się Małgorzata Bała i Ewa Obuchowicz.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analitik Agencji przedstawił najważniejsze dane z raportu w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego: B.113. „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD- 10 N.18)”.

Projekt opinii Rady przedstawiła Małgorzata Bała.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analitik Agencji przedstawił prezentację w sprawie zmian w programie B.158.FM. dot. leczenia chorych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD).

Projekt opinii Rady przedstawił Marcin Lipowski, a w doprecyzowaniu jego treści uczestniczyli Małgorzata Bała i Marcin Lipowski.

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

Ad 7. Analitik Agencji streścił raport w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras dihydricus + glycopyrronium) w leczeniu astmy.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta, który odpowiadał na pytania Rady. Ekspert wypowiedział się także o leku Trimbow w leczeniu POChP (pkt 8. porządku obrad).

We wstępnej dyskusji Rady udział wzięli: Aleksandra Zasada, Małgorzata Bała i Ewa Obuchowicz.

Małgorzata Dziedziak opuściła posiedzenie.

Projekt stanowiska przedstawiła Aleksandra Zasada, a w doprecyzowaniu jego treści wypowiedzieli się Małgorzata Bała i Aleksandra Zasada.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analitik Agencji przedstawił kluczowe dane z raportu dot. oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras dihydricus + glycopyrronium) w leczeniu POChP.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Zbigniew Siudak, a w doprecyzowaniu treści uchwały uczestniczyli Małgorzata Bała i Zbigniew Siudak.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Analityk streścił opracowanie dot. programu polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki oraz kompleksowej diagnostyki FAS/FASD, a projekt opinii Rady przedstawiła Anna Czerniecka – Kubicka.

W dyskusji Rady głos zabrali Marcin Lipowski i Marcin Kołakowski.

Prowadząca zarządziła głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Prowadząca zakończyła posiedzenie o godzinie 15:38.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 54/2025 z dnia 12 maja 2025 roku
w sprawie oceny leku Uplizna (inebilizumabum) w ramach programu
lekowego B.138.FM. „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia
nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Uplizna (inebilizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 3 fiole., GTIN: 05397163001322 w ramach programu lekowego B.138.FM. „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)” (ICD-10: G36.0), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka tak, aby koszt stosowania inebilizumabu nie był wyższy niż koszt stosowania satralizumabu.

Rada zgłasza następującą uwagę do projektu programu lekowego: możliwość zamiany leków więcej niż raz.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroby z kręgu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders) to rzadkie autoimmunologiczne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) charakteryzujące się zapalną demielinizacją, utratą aksonów oraz astrocycypatią, które prowadzą do powstania patologicznych ognisk w obrębie nerwów wzrokowych, mózgu i rdzenia kręgowego. U większości chorych (do 80%) z fenotypem neuromyelitis optica stwierdza się w surowicy przeciwciała przeciwko akwaporynie AQP4-IgG, które uznano za biomarker diagnostyczny. Chorobowość wynosi 12/młn, natomiast zapadalność – 2/młn.

Produkt leczniczy Uplizna jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z chorobami ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, którzy są seropozytywni wobec przeciwciał przeciw akwaporynie 4 w klasie immunoglobulin G (AQP4-IgG). Inebilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z CD19, powierzchniowym antygenem komórkowym obecnym na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B, w tym plazmoblastach i niektórych plazmocytach. Po związaniu z limfocytami

B na powierzchni komórek inebilizumab wspiera cytolizę komórkową zależną od przeciwciał (ADCC, ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity) oraz fagocytozę zależną od przeciwciał (ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis). Uważa się, że limfocyty B odgrywają kluczową rolę w patogenezie NMOSD. Dokładny mechanizm, za pomocą którego inebilizumab wywiera terapeutyczne działanie w przypadku NMOSD, nie jest znany, jednak przypuszczalnie polega on na deplecji limfocytów B i może obejmować hamowanie wydzielania przeciwciał, prezentację antygenów, interakcję między limfocytami B i T oraz wytwarzanie mediatorów zapalnych. Przedmiotowa technologia nie podlegała ocenie Rady.

Dowody naukowe

Zidentyfikowano trzy badania dla ocenianej interwencji:

- N-MOMentum (Cree 2019) – badanie randomizowane INZ vs PLC,
- N-MOMentum OLE (Cree 2024) – faza przedłużona badania głównego,
- Osborne 2024 – badanie rzeczywistej praktyki (RWE),

oraz jedno badanie dla komparatora (dla porównania pośredniego):

- SAKura Star (Traboulsee 2020) – badanie randomizowane STZ vs PLC.

Odnaleziono również przegląd systematyczny Wingerchuk 2022 – metaanaliza sieciowa.

Niestety nie ma badania klinicznego bezpośrednio porównującego działanie inebilizumab vs. Satralizumab.

Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano dwie rekomendacje kliniczne: polskie (PTN 2025) oraz niemieckie (NEMOS 2024). Obydwie one wskazują m.in.: inebilizumab i.v. w monoterapii jako leczenie 1 rzutu.

Problem ekonomiczny

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Uplizna w wariancie z uwzględnieniem RSSu w perspektywie NFZ będzie związane w 1. roku

[Redacted text block]

Jednakże obliczenia własne Agencji (dodatkowe uwzględnienie RSSu dla komparatora) wykazały, że suma kosztów inkrementalnych w horyzoncie 5 lat [Redacted text block]

Analiza wskazuje, że zachodzą okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca nie przedstawił badania randomizowanego, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii będącej komparatorem na dzień złożenia wniosku.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące stosowania inebilizumabu we wnioskowanym wskazaniu: 2 pozytywne (CADTH 2024, HAS 2022/2023) oraz 1 negatywną (G-Ba 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność inebilizumabu w porównaniu do placebo i niezaspokojoną potrzebę pacjentów. W przypadku rekomendacji negatywnej nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania inebilizumabu w porównaniu z komparatorem.

Główne argumenty decyzji

- Niewystarczająco zaspokojona potrzeba medyczna;
- Poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjenta;
- Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z refundowanym komparatorem, a wyniki porównań pośrednich obarczone są niepewnościami;
- Oszacowania aplikanta co do kosztów ocenianej technologii znacząco odbiegają od obliczeń dokonanych w ramach oceny wniosku przez analityków AOTMiT;
- Oceniana technologia jest refundowana w kilku krajach UE;
- Sposób postępowania zalecany w wytycznych klinicznych;

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.423.1.3.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku: Uplizna (inebilizumab) w programie lekowym: B.138.FM. Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”; data ukończenia: 29 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Amgen 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 (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: Amgen sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Amgen sp. z o.o. oraz Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. z 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. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Amgen sp. z o.o. oraz Roche Polska Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 55/2025 z dnia 12 maja 2025 roku
w sprawie oceny leku Livmarli (maraliksiyat) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44.7)”, po zaproponowanej cenie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 16.03.2025 r., znak PLR.4500.2173.2024.29.DWI (data wpływu do AOTMiT 16.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012; w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44.7)”. Dawkowanie: 380ug/kg/24h, dopuszczenie do obrotu 9 grudnia 2022 r. (EMA). Lek sierocy. ICD-10: Q44.7 – Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby: zespół Alagille’a.

Zespół Alagille’a (ALGS, ang. Alagille syndrome) to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyzrazikowych przewodów żółciowych. Rzadka (1/70 000) choroba wielonarządowa, dziedziczona autosomalnie dominująco, ze zmienną ekspresją objawów, spowodowana w większości przypadków przez mutację genu Jagged1 (JAG1) – AGS typu 1, a w 2% przypadków genu NOTCH2 – AGS typu 2. W AGS występują tzw. cechy główne: nieprawidłowy fenotyp twarzy (wydatne i wypukłe czoło, głęboko osadzone oczy, hiperteloryzm, szeroka nasada nosa, spiczasty podbródek); cholestazy; wady: serca (głównie prawych jam serca [55%], w tym zastawkowe lub nadzastawkowe zwężenie drogi odpływu prawej komory,

zwężenie obwodowych gałęzi tętnic płucnych [35–67%]; tetralogia Fallota; ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej [5%]); wady kręgosłupa (tzw. kręgi motyle, rzadziej niezrośnięcie łuków kręgów lędźwiowych); wady gałek ocznych (wada kąta przesączenia [embryotoxon posterior], nieprawidłowa pigmentacja siatkówki, druzy [złogi hialinopodobne] tarczy nerwu wzrokowego, które mogą powodować zmiany w polu widzenia), twarzoczaszki, rzadziej nerek oraz innych narządów.

Leczenie: kwas ursodeoksycholowy (UDCA); leczenie świądu. Ponadto maraliksiyat (selektywny inhibitor transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym [ileal bile acid transporter – IBAT]) zmniejsza wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych. U chorych z uporczywym świądem bez marskości wątroby skuteczny może być zabieg wewnętrznego lub częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci; suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K); przeszczepienie wątroby w przypadku niewydolności narządu; zabiegi korekcyjne wad serca, stentowanie naczyń płucnych.

Rokowanie zależy od zaawansowania choroby wątroby i wad układu sercowo-naczyniowego. W starszym wieku częściej ujawniają się choroby nerek i malformacje naczyniowe, częściej też występują udary mózgu.

Jako komparator uwzględniono najlepszą terapię podtrzymującą (BSC) uwzględniającą zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów choroby, takich jak: głównie kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna, rzadziej cholestyramina, naltrekson oraz sertralina, są to leki off label.

Maraliksiyat jest wchłanianym w minimalnym stopniu, odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter, IBAT). Działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy.

Populacja: dane z bazy NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 Q44.7: 2022 – 169, 2023 – 192, 2024 – 221.

Produkt leczniczy Livmarli (maraliksiyat) był przedmiotem oceny AOTMiT w 2022 r. w ramach importu docelowego we wskazaniu „świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille’a”. Produkt leczniczy Livmarli otrzymał wówczas negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Ponadto produkt leczniczy Livmarli był oceniany przez AOTMiT w ramach TLI we wskazaniu: leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. Alagille syndrome, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2022 z dnia 11 lipca 2022 roku do zlecenia 42/2022: Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli (maralixibat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, z uwagi na bardzo wysoki koszt objawowej terapii.

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 66/2022 z dnia 9 sierpnia 2022 roku do zlecenia 42/2022: Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli (maralixibat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a.

Pod uwagę wzięto wyniki RCT ICONIC, które wskazują, że terapia maraliksibatem w porównaniu ze stosowaniem placebo zmniejsza nasilenie świądu ocenianego za pomocą Itch Reported Outcome (ItchRO) oraz Clinician Scratch Scale (CSS) i IS wpływa na jakość życia w Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) w domenie dotyczącej zmęczenia, a profil bezpieczeństwa był akceptowalny – większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Niemniej, ww. wyniki zważono wątpliwościami względem metodyki i sposobu przeprowadzenia badania. W tym względzie należy zaznaczyć, że w badaniu wyodrębniono kilka etapów, tj. wstępny okres otwarty, trwający od wizyty początkowej do 18. tygodnia, podczas którego wszyscy pacjenci włączeni do badania przyjmowali maraliksibat, a następnie przeprowadzenie fazy randomizowanej od 19. do 22. tygodnia badania, w której pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup – odpowiednio dalej stosującej badaną interwencję lub placebo, co nie pozwala na pełną ocenę wpływu leczenia na świąd po zainicjowaniu leczenia. Ponadto, faza randomizacji, nazwana przez autorów badania fazą randomizowanego odstawienia leczenia (RWD) trwała 4 tygodnie, co jest zbyt krótkim czasem dla oceny długofalowej skuteczności leczenia, w tym wpływu terapii na rozwój pacjentów, oraz oceny wpływu na czas do przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci czy przeszczepienia wątroby. Rekomendacje kliniczne wskazują na możliwe postępowanie w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby. Terapia maraliksibatem została opisana w jednej publikacji.

Dowody naukowe

- **Badania pierwotne o wysokiej wiarygodności:**
 - RCT (badanie rejestracyjne, II fazy) ICONIC, w którym porównano maraliksibat (MRX) w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (co odpowiada dawce 400 µg/kg chlorku maraliksylatu) vs placebo [Gonzales 2021, łącznie 15 publikacji];
- **Badania wtórne:**

- *Muntaha 2022 - przegląd systematyczny i metaanaliza dot. blokerów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w leczeniu cholestatycznej choroby wątroby u pacjentów pediatrycznych z zespołem Alagille'a;*
- *Imran 2025 - metaanaliza badań kontrolowanych z randomizacją dot. skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w dziedzicznych zaburzeniach czynności wątroby związanych z cholestazą.*

Na podstawienie wyników z badania ICONIC

Poziom kwasów żółciowych w surowicy (ang. Serum Bile Acids, sBA)

Poziom sBA u pacjentów zmniejszył się istotnie od wartości wyjściowych zarówno do 12. jak i 18. tygodnia, odpowiednio: $-108 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -166 ; -50) oraz $-88 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -133 ; -42).

Podczas RWD uczestnicy otrzymujący maraliksiyat ($n=13$) utrzymywali zmniejszenie sBA obserwowane w pierwszych 18 tygodniach, podczas gdy pacjenci przypisani do grupy placebo ($n=16$) mieli znaczny wzrost sBA w większości do poziomów zbliżonych lub wyższych osiągniętych podczas pomiaru wyjściowego. Pod koniec RWD poziomy sBA różniły się istotnie między grupami MRX i PLC: MD= $-114 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -213 ; -15).

Pierwszorzędowy punkt końcowy, oceniany zgodnie z protokołem u uczestników, którzy osiągnęli redukcję sBA o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do tygodnia 12. lub tygodnia 18. ($n=15$, w tym 5 pacjentów zrandomizowano następnie do grupy MRX i 10 do grupy placebo), został osiągnięty z istotną różnicą w sBA między grupami MRX i PLC podczas RWD: MD= $-117 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -232 ; -2 , $p=0,0464$).

Wszyscy uczestnicy wznowili leczenie MRX pod koniec RWD i uzyskali istotne zmniejszenie sBA od wartości wyjściowej do 48. tyg.: $-96 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -162 ; -31). Redukcje te utrzymywały się u 15 uczestników w 204. tyg. badania w porównaniu z wartościami wyjściowymi: $-181 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -283 ; -79). Zmniejszenie sBA o co najmniej 20% zaobserwowano u 24 (83%) z 29 uczestników podczas okresu 48 tygodni leczenia.

Ocena nasilenia świądu

Objawy świądu u uczestników badania mierzone były za pomocą wskaźników ItchRO (ocena nasilenia świądu) oraz CSS (ocena nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych). Wyniki zgłaszane przez pacjenta zgodnie ze skalą ItchRO. rejestrowano w formie elektronicznego dzienniczka. Zgodnie z protokołem badania dzienniczki wypełniane były przez opiekunów wszystkich badanych (ItchRO[Obs]). Dzieci w wieku ≥ 9 lat samodzielnie uzupełniały dzienniczek lub przy pomocy opiekuna w przypadku uczestników w wieku 5-8 lat

(ItchRO[Pt]). Wiek w momencie badania przesiewowego służył do przydzielenia odpowiedniego narzędzia ItchRO, które stosowano przez cały czas trwania badania (niezależnie od zwiększenia wieku dziecka po wizycie przesiewowej). Średni dzienny wynik ItchRO obliczono jako średnią porannych i wieczornych wyników ItchRO.

Wynik ItchRO[Obs] uległy znacznej poprawie od wartości wyjściowych do 12. i 18. tygodnia, odpowiednio: - 1,6 pkt (95% CI: -1,9; -1,2) oraz -1,7 pkt (95% CI: - 2,1; -1. 4).

Podczas RWD zaobserwowano znaczący wzrost (pogorszenie) wyniku ItchRO(Obs) w grupie placebo: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania. W tym samym okresie wynik ItchRO[Obs] w grupie kontynuującej maraliksiyat w niewielkim stopniu uległ pogorszeniu w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia: 0,2 pkt (-0,3; 0,7). Pod koniec RWD średnie wartości wynosiły 1,4 w grupie MRX i 2,8 w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, $p < 0,0001$).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiyat w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianym także w skali ItchRO(Pt) (MD=-2,0; 95% CI: -3,0; -1,0) podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Po RWD wszyscy uczestnicy ponownie otrzymywali MRX, a korzyści w zakresie świądu zaobserwowano szczególnie u uczestników, którzy byli wcześniej leczeni placebo. ItchRO[Obs] uległ poprawie od wartości wyjściowej do 48. tyg. w całej populacji: -1,6 pkt (95% CI: -2,1; -1,1). U 15 uczestników, którzy kontynuowali do 204 tyg., wykazano utrzymanie wpływu leczenia nasilenia świądu: -2,3 pkt (95% CI: -2,9; -1,7).

Znaczący efekt leczenia świądu był widoczny w pierwszym punkcie czasowym oceny po punkcie wyjściowym (3 tydzień: -0,7 pkt (95% CI: -1,0; 0,4)), a także w ciągu 2 tygodni od randomizacji pomiędzy MRX-PLC (20 tydzień: MD: -0,8 pkt (95% CI: -1,3; -0,3). 26 (84%) z 31 uczestników doświadczyło klinicznie znaczącej poprawy (spadek o ≥ 1 pkt) przynajmniej raz w ciągu pierwszych 48 tygodni. Spośród 28 uczestników w 48. tygodniu obserwacji, 21 badanych (75%) zgłosiło spadek wyniku ItchRO[Obs] o ≥ 1 punkt.

Nasilenie świądu oceniono także za pomocą skali służącej ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. Clinician Scratch Scale, CSS). Wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs].

U uczestników z obecnością kępek żółtych (żółtaków) na początku badania ($n=14$) wyniki Clinical Xanthoma Scale, CXS uległy znacznej poprawie od wartości wyjściowych do 48. i 204. tyg., odpowiednio: -0,9 pkt (95% CI: -1,3; -0,5) oraz

-1,5 pkt (95% CI: -2,4; -0,6). Żaden z uczestników nie rozwinął nowych kępek żółtych podczas przyjmowania MRX.

W badaniu zaobserwowano także znaczne zmniejszenie poziomu cholesterolu od wartości wyjściowych do tygodnia 18, 48 i 204, odpowiednio: -2,3 mmol/L (-3,6; -0,9), -1,6 mmol/L (-2,7; -0,5), -3,7 mmol/L (-5,9; 1,6). Różnica między grupami MRX vs PLC była statystycznie istotna: MD= -1,9 mmol (95% CI: -3,5; -0,4) na korzyść maraliksibatu. Poziom FGF-19 również uległ zmniejszeniu na przestrzeni czasu trwania badania w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowano zmiany w poziomie 7α-C4.

Średnie wartości transferazy gamma-glutamylowej w surowicy oraz aminotransferazy asparaginianowej nie zmieniły się istotnie. U 15 uczestników, którzy kontynuowali leczenie po 48 tyg., średnie poziomy bilirubiny całkowitej i bezpośredniej były niższe od wartości wyjściowej do tygodnia 204, przy czym tylko stężenie bilirubiny bezpośredniej zmieniło się istotnie: -19,6 IU/L (95% CI: -37,6; - 1,7).

Średnia punktacja (z-score) dotycząca wzrostu nie wzrosła znacząco.

Jakość życia pacjentów, obliczona w skali PedsQL uległa znacznej poprawie. Odczuwanie zmęczenia, uległo znacznej poprawie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18., 48. i 204. tygodniu badania.

Podczas badania nie wystąpiły żadne zgony. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 TEAEs w okresie RWD w grupie stosującej MRX był mniejszy i wyniósł 54% w porównaniu z grupą przyjmującą PLC, w której odsetek był równy 75%, jednak różnica nie była istotna statystycznie (RR=0,72 [95% CI: 0,37; 1,24], $p>0,05$). Najczęstszymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ podczas okresu OL były ból brzucha, biegunka i wymioty odpowiednio: 42% i 36% w przypadku wymiotów.

Profil bezpieczeństwa maraliksibatu jest spójny we wszystkich wskazaniach i grupach wiekowych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z ALGS w wieku powyżej 12 miesięcy była biegunka (36,0%), a następnie ból brzucha (29,1%).

Główne ograniczenia

- Istnieje jedyne badanie RCT II fazy (ICONIC), gdzie MRX stosowanie zgodnie z dawkowaniem przyjętym w ChPL Livmarli, z relatywnie małą liczbą pacjentów biorących udział w badaniu, co wynika przede wszystkim z tego, że zespół Alagille'a jest chorobą rzadką;
- Czas trwania fazy randomizowanej badania był relatywnie krótki (tj. wynosił 4 tygodnie), szczególnie w przypadku oceny porównawczej bezpieczeństwa terapii, niemniej jednak już w tak krótkim okresie czasu możliwe było utrzymanie znamiennych korzyści płynących z terapii maraliksibatem,

podczas gdy w grupie stosującej placebo notowano znaczne pogorszenie większości parametrów związanych ze skutecznością; zatem dłuższe stosowanie placebo u pacjentów z grupy kontrolnej byłoby w takiej sytuacji nieetyczne.

- Nie można było wiarygodnie ocenić skuteczności schematu dawkowania dwa razy na dobę ze względu na otwarty charakter badania, ograniczoną wielkość włączonej populacji i potencjalne czynniki zakłócające. Należy wspomnieć, że dawkę maraliksibatu zwiększono maksymalnie do 760 µg/kg masy ciała/raz na dobę, co nie jest zgodne z zatwierdzonym przez FDA dawkowaniem leku, gdzie zalecana dawka to 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę.
- Do badania ICONIC włączono pacjentów w wieku od 12 mies. do 18 lat. Program lekowy umożliwia leczenie pacjentów w wieku „6 m. ż. i powyżej”, tym samym brak jest dowodów najwyższej wiarygodności/jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów w wieku 6-12 mies. i powyżej 18 roku życia.
- Badanie ICONIC, najwyższej jakości przedłożone badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa MRX, nie dostarcza informacji nt. wpływu leczenia MRX na przeżycie ogólne pacjentów, częstotliwość wykonywania przeszczepień wątroby, ryzyko hospitalizacji. Dane dotyczące rozwoju psychoruchowego ograniczają się do punktów końcowych zmian wzrostu i wagi w skali Z-score.
- Ze względu na fakt, iż ALGS to rzadka choroba, planowana wielkość próby, tj. 30 pacjentów opierała się na aspektach praktycznych, a nie na mocy testu dla wcześniej zdefiniowanej różnicy. Projekt analizy statystycznej nie uwzględniał zastosowania procedur związanych z porównaniami wielokrotnymi. Wartości p dla drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych należy traktować jako wartości nominalne.

Badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [Hansen 2024]

Porównanie pacjentów leczonych maraliksibatem z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA (ang. Global Alagille Alliance) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak danych na temat dawkowania we wnioskowanej interwencji.

Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń w kohorcie stosującej maraliksibat był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej GALA (surowy 6-letni EFS wynosił odpowiednio 73% i 50%, skorygowany o wiek, płeć, poziom bilirubiny całkowitej i ALT: HR=0,305; 95% CI: 0,189; 0,491; p<0,0001); w publikacji pełnotekstowej i referencji podano, że 6-letni EFS został oszacowany na 71,4% w kohorcie leczonej maraliksibatem w porównaniu z 50,0% w kohorcie

kontrolnej, z nieskorygowanym HR wynoszącym 0,380 [95% CI: 0,238; 0,604], i był istotnie statystycznie wyższy w kohorcie stosującej maraliksiyat ($p < 0,0001$).

Wytyczne kliniczne

Wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby. W przypadku 4 publikacji (Choroby Rzadkie 2020, NORD 2020, Menon 2022 i polskiego opracowania wytycznych EASL 2025) odniesiono się bezpośrednio do leczenia ALGS. Oprócz prac będących wytycznymi postępowania (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018, polskie opracowanie wytycznych EASL 2025) włączono także informacje z podręcznika (Choroby Rzadkie 2020) oraz 2 publikacje dot. postępowania terapeutycznego dla omawianego problemu zdrowotnego (Dull 2018 i Menon 2022).

W dokumentach tych w pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie cholestyraminy oraz kwasu ursodeoksycholowego. W kolejnych liniach leczenia na ogół wymienia się możliwość stosowania: ryfampicyny, naltreksonu oraz sertraliny.

W przypadku niepowodzenia terapii lekowych wskazuje się na możliwość przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci, a ostatecznie nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do przeszczepienia wątroby. W niektórych pozycjach wskazuje się dodatkowo na możliwość fototerapii UVA i UVB.

Jedynie w pracy Menon 2022 oraz polskim opracowaniu wytycznych EASL 2025 wskazano na korzyści z leczenia maraliksiybatem. Powyższe prace zostały opublikowane po zarejestrowaniu produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat) przez EMA, pozostałe dokumenty opublikowano przez datę rejestracji preparatu przez EMA.

W randomizowanym badaniu klinicznym ICONIC wykazano istotne obniżenie stężenia kwasów żółciowych, znaczną poprawę w zakresie świądu skóry, redukcję żółtaków, a także przyspieszenie wzrastania w grupie pacjentów z zespołem Alagille'a otrzymujących maralixibat. Badanie wykazało również wysokie bezpieczeństwo leczenia maralixibatem.

Aktualne wytyczne The European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2024 r. podkreślają istotną rolę inhibitorów IBAT w leczeniu świądu skóry w zespole Alagille'a i wskazują je jako leczenie pierwszego rzutu (razem z rifampicyną i kwasem ursodezoksycholowym).

Ponieważ uporczywy świąd skóry stanowi ponad 60% wskazań do przeszczepienia wątroby w zespole Alagille'a, skuteczna redukcja świądu będzie zmniejszać potrzebę transplantacji.

Problem ekonomiczny

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z ALGS w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego. Porównano stosowanie interwencji wnioskowanej w połączeniu z BSC (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna) względem samego BSC. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ (perspektywę wspólną uznano za tożsamą), w dożywotnym (94,6 lat) horyzoncie czasowym.

W modelu uwzględniono charakterystykę pacjentów z badania ICONIC. Do badania włączono pacjentów w wieku od 12 mies. do 18 lat. Program lekowy umożliwia leczenie pacjentów w wieku „6 m. ż. i powyżej”, tym samym brak jest dowodów wiarygodności/jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów w wieku 6-12 mies. i powyżej 18 roku życia. Analiza ekonomiczna nie dostarcza informacji na temat efektywności kosztowej maraliksiyat u pacjentów dorosłych.

Badanie ICONIC nie dostarczyło informacji m.in. na temat: liczby wykonywanych przeszczepień wątroby i przeżycia całkowitego pacjentów. W modelu uwzględniono szereg niekonserwatywnych założeń, a także spadek użyteczności opiekunów pacjentów cierpiących na ALGS, co nie jest standardowym podejściem.

Zastosowanie MRX+BSC w porównaniu z samym BSC wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 1,86 QALY oraz [redacted] wynoszącym w wariancie z uwzględnieniem RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS). Koszt leku Livmarli w horyzoncie czasowym analizy wynosi przy uwzględnieniu RSS [redacted], zaś w wariancie bez RSS – [redacted]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted], a bez uwzględnienia RSS 2 015 834 PLN/QALY i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wariancie bez uwzględnienia utraty użyteczności opiekuna wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted], a bez uwzględnienia RSS 2 726 536 PLN/QALY

i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto (CZN) leku Livmarli, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [REDACTED].

[REDACTED]. Oszacowane wartości progowe są [REDACTED]. Z uwagi na fakt, iż we wnioskowanym wskazaniu żadne technologie medyczne nie są obecnie refundowane (w tym również leki wchodzące w skład BSC uwzględnionego w analizie Wnioskodawcy), nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W AKL Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości terapii za pomocą leku Livmarli oraz BSC nad stosowaniem samego BSC.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [REDACTED] nakładów w wysokości [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariancie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 7,18 mln PLN w I roku oraz 9,11 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariancie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Livmarli (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariancie z RSS wyniosą [REDACTED], natomiast w wariancie bez RSS odpowiednio [REDACTED].

Najwyższy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w grupie wnioskowanej technologii (parametr wpływający na odsetek pacjentów kontynuujących leczenie). Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej nie miały istotnego wpływu na wyniki.

Zgodnie z wynikami PSA (Probabilistic Sensitivity Analysis) Wnioskodawcy, przy gotowości do zapłaty na poziomie aktualnego progu efektywności kosztowej (217 641 PLN/QALY), [REDACTED].

Rekomendacje refundacyjne

HAS wydał pozytywną rekomendację zaznaczając, iż Livmarli stanowi postęp terapeutyczny w opiece nad pacjentami z ALGS.

Kanadyjski CADTH wydał rekomendację warunkowo pozytywną wskazując na konieczność spełnienia dodatkowych warunków (dot. m.in. populacji, warunków terapii oraz obniżenia ceny leku). W swojej ocenie CADTH wskazało na brak opłacalności leczenia maraliksibatem względem BSC i potrzebę redukcji ceny o 96,5% w celu jej osiągnięcia.

IQWiG wskazał na dodatkową korzyść leku z uwagi na status sierocy leku nadany w procesie rejestracji.

NICE wydał projekt rekomendacji negatywnej dot. zastosowania maraliksibatu we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Negatywną rekomendację uzasadniono wątpliwościami dotyczącymi skuteczności maraliksibatu w zmniejszaniu świądu w dłuższej perspektywie i czy pomoże pacjentom żyć dłużej w porównaniu ze standardową opieką; brakiem dowodów na stosowanie maraliksibatu u osób dorosłych oraz niepewnościami związanymi z szacunkami efektywności kosztowej.

Szkocki SMC wskazał, iż Livmarli podlega obecnie ocenie (brak daty wydania ostatecznej rekomendacji). Natomiast walijska agencja AWMSG wykluczyła konieczność oceny produktu leczniczego Livmarli ze względu na ocenę prowadzoną w NICE. Irlandzki NCPE przedstawił informację, iż zalecana jest pełna ocena HTA leku.

Finansowanie wnioskowanej technologii w UE [REDAKTOWANE]:
Francja, Niemcy, Słowenia, Włochy.

Główne argumenty decyzji

- Ograniczone obarczone niepewnością dane dotyczące skuteczności zastosowania leku w ramach leczenia objawowego pochodzące z jednego RCT;
- Dostępne alternatywne terapie;
- Ograniczona ilość rekomendacji refundacyjnych w innych krajach;
- Bardzo wysoki koszt terapii, a jednocześnie wydatkowanie ww. środków finansowych nie prowadzi do trwałej poprawy stanu zdrowia po zaprzestaniu leczenia;
- Brak efektywności kosztowej.

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.423.1.21.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Livmarli (maraliksiyat) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)«”; data ukończenia: 30 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Mirum Pharmaceuticals International B.V.) 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 (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: Mirum Pharmaceuticals International B.V.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 56/2025 z dnia 12 maja 2025 roku
w sprawie oceny leku Qalsody (tofersenium) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne
(ICD 10: G12.2)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Qalsody (tofersenium), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 15 ml, GTIN: 05713219588287 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku oraz zaproponowania RSS opartego o efekty zdrowotne oceniane cyklicznie. Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego:

Proponuje się włączenie do projektu programu lekowego dodatkowych parametrów dla oceny skuteczności terapii:

- wskaźnika delta ALSFRS-R = (48 - aktualny wynik ALSFRS-R) / liczba miesięcy od zachorowania,*
- pomiaru siły mięśni (HHD),*
- pomiaru pojemności życiowej płuc (FVD),*
- oznaczenia stężenia neurofilamentów (NfL) w osoczu lub płynie mózgowo-rdzeniowym.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Tofersen (Qalsody) jest antysensownym oligonukleotydem, który hamuje syntezę dysmutazy ponadtlenkowej 1 (SOD1). FDA zatwierdziła ten lek w przyspieszonym trybie w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) u dorosłych, którzy mają mutację w genie SOD1 czego konsekwencją jest synteza toksycznej formy SOD1. Mutacje w genie SOD1 należą do mutacji występujących zarówno w rodzinnej, jak i sporadycznej postaci ALS. Toksyczna forma białka SOD1 powoduje degenerację neuronów ruchowych w rdzeniu kręgowym i korze mózgu, co prowadzi do postępującego osłabienia mięśni, utraty ich funkcji, a w końcu do śmierci. Dlatego też redukcja syntezy toksycznej postaci białka SOD1 w przypadku ALS z powodu mutacji w genie SOD1 została uznana za cel interwencji terapeutycznej. Tofersen jest uważany za przełomowy

lek w terapii przyczynowej ALS. Europejska Agencja Leków (EMA) w 2024 r. dopuściła lek tofersen jako lek sierocy w terapii ALS i wymaga okresowego składania raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Qalsody nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

ALS jest chorobą rzadką. Na całym świecie częstość występowania ALS szacuje się na 4,5 przypadku na 100 000 osób, przy zapadalności 1,75 przypadku na 100 000 osób rocznie. Około 10% osób z ALS może przeżyć do 10 lat, jednak większość z nich ulega niewydolności oddechowej w ciągu 3-5 lat. W typowych przypadkach od rozpoznania ALS do zgonu upływa 1,5–3 lat, ale zdarzają się też chorzy przeżywający ≥ 10 lat. Obecnie w Polsce, jak stwierdzono na podstawie realizowanych świadczeń, liczba chorych na ALS wynosi 1468 (2025 r.). Zdaniem ekspertów klinicznych szacuje się, że w Polsce na ALS choruje ok. nieco ponad 3 tys. Mutacja w genie SOD1 występuje u ok. 15-20 proc. pacjentów z rodzinną postacią ALS, a w przypadku sporadycznego ALS jest to ok. 3 procent pacjentów.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym Qalsody będzie stosowany u pacjentów dorosłych z ALS zakwalifikowanych do programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne” (ICD-10: G12.2) w ramach nowej grupy limitowej. Lek jest podawany dooponowo przez nakłucie lędźwiowe. Rada zgłasza pewne uwagi do programu lekowego, które mają na celu uzupełnienie parametrów zalecanych do oceny skuteczności terapii (wskaźnik delta ALSFRS-R = $(48 - \text{aktualny wynik ALSFRS-R}) / \text{liczba miesięcy od zachorowania}$ wyliczany przy włączaniu pacjenta do leczenia oraz raz w roku w trakcie terapii na podstawie dostępnych danych; pomiar siły mięśniowej (HHD), ocena pojemności życiowej płuc (FVC), oznaczanie stężenia neurofilamentów (NfL) w osoczu lub płynie mózgowo-rdzeniowym).

Obecnie w Polsce refundowane jest leczenie ryluzolem i terapia objawowa. Zgodnie z opinią ekspertów tofersen będzie podawany w skojarzeniu z obecnie stosowaną terapią standardową, w tym ryluzolem.

Dowody naukowe

Analiza skuteczności klinicznej tofersenu w ocenie statystycznej jest trudna ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów w badaniach. Skuteczność leczenia tofersenem u dorosłych chorych z ALS związanym z mutacją w genie SOD1 (SOD1-ALS) oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego VALOR w 52 tygodniu badania wraz z przedłużoną jego fazą (badanie OLE) do 104 tygodnia. Wykazano istotną, choć przejściową przewagę na korzyść tofersenu względem placebo w zakresie objawów klinicznych (np. poprawy siły mięśni) i parametrów biochemicznych (stężenia NfL w osoczu, poziomu białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym).

Obserwacje kliniczne świadczą o dobrej tolerancji tofersenu przez pacjentów z SOD1-ALS. Większość działań niepożądanych, które raportowano w badaniu VALOR(C)+OLE była o łagodnym, bądź umiarkowanym nasileniu. Większość z nich była zgodna z progresją choroby i stanami w populacji ogólnej lub wynikała ze znanych skutków ubocznych nakłucia lędźwiowego. Najczęściej występował ból głowy i ból proceduralny, następnie upadki, ból pleców oraz ból rąk lub nóg.

Wytyczne kliniczne

Wg wytycznych Europejskiej Akademii Neurologii (2024) tofersen jest rekomendowany w I linii leczenia u pacjentów z postępującym ALS związanym z mutacją w genie SOD1. Lekarz prowadzący powinien uświadomić pacjenta o możliwych ciężkich efektach niepożądanych. Wytyczne irańskie (FN 2023) wskazują na możliwość zastosowania tofersenu u pacjentów chorych na ALS z mutacją w genie SOD1. Pozostałe wytyczne (GSN 2023, JSN 2023, FN 2023, CMAJ 2020, NICE 2019) wskazują na zastosowanie rylozylu, bądź edarawonu. Kanadyjska Agencja HTA rekomenduje tofersen we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na niosące korzyści z zastosowania leku. Zgodnie z zaleceniami kanadyjskimi ryluzol wydłuża przeżycie pacjentów z ALS (stopień A) o 3 miesiące, a terapia powinna być rozpoczęta jak najszybciej po postawieniu diagnozy; edarawon podawany dożylnie daje poprawę kliniczną przez 6 miesięcy u chorych z ALS (stopień B).

Zdaniem ekspertów, w Polsce ryluzol stosowany jest u ok. 80 % pacjentów. Lek jest podawany doustnie (w Polsce refundowany). Wykazuje jednak niską skuteczność terapeutyczną, a jego stosowanie wiąże się przede wszystkim z ryzykiem działania hepatotoksycznego. Ze względu na brak skutecznego leczenia przyczynowego i ograniczone możliwości leczenia objawowego bolesnej spastyczności mięśni, refundacja leczenia tofersenem dla terapii przyczynowej ALS, do której kwalifikuje się wąska grupa chorych z udokumentowaną mutacją w genie SOD1 powinno poprawić sytuację pacjentów z ALS. Zdaniem ekspertów ważnym efektem będzie spadek narastania niesprawności mierzonej skalą ALSFRS-R, spadek narastania niewydolności oddechowej i wydłużenie życia.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TOF + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania TOF + SoC vs SoC wyniósł 1,77 mln/QALY. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących ocenianą interwencję po włączeniu tofersenu w ramach programu lekowego do terapii SOD1-ALS wyniesie [redacted] w pierwszym i [redacted] w drugim roku refundacji. Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto produktu leczniczego - [redacted].

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii wiązać będzie się z dodatkowym obciążeniem płatnika publicznego w wysokości 52,7 mln PLN (od 36,6 do 67,9) w pierwszym i 84,7 mln PLN (od 72,5 do 97,2) w drugim roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne

Qalsody jest refundowany w trzech (na 30 wskazanych) krajach UE i EFTA (Austria, Niemcy, Luksemburg). W krajach, w których lek jest refundowany, nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

Główne argumenty decyzji

- *niezaspokojona potrzeba medyczna;*
- *wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego wskazujące na poprawę kliniczną po stosowaniu Qalsody ale obarczone dużą niepewnością co do uzyskiwanych efektów zdrowotnych;*
- *nieliczna grupa chorych na ALS kwalifikująca się do programu lekowego;*
- *brak efektywności kosztowej przy zaproponowanej cenie leku;*
- *brak propozycji instrumentu podziału ryzyka.*

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.423.1.8.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Qalsody (tofersen) w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na stwardnienie zanikowe boczne (ICD-10: G12.2)”; data ukończenia: 28.04.2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Biogen Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Biogen Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 (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: Biogen Poland Sp. z o.o.



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 77/2025 z dnia 12 maja 2025 roku
w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach
programu lekowego B.113. „Leczenie pacjentów z chorobami nerek
(ICD-10 N.18)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie następujących zmian w ramach programu lekowego B.113. „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N.18):

- *wszystkie proponowane zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu;*
- *wszystkie proponowane zmiany w kryteriach wyłączenia;*
- *wszystkie proponowane zmiany w dawkowaniu;*
- *zmiany w zakresie badań przy kwalifikacji za wyjątkiem wymienionych poniżej;*
- *zmiany w zakresie monitorowania leczenia za wyjątkiem wymienionych poniżej;*

oraz

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wprowadzenie następujących zmian w ramach programu lekowego B.113. „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N.18):

- *badania przy kwalifikacji – usunięcie: “badanie krwi z oceną stężenia albuminy, wapnia i fosforanów”;*
- *monitorowanie leczenia – usunięcie: “w badaniach krwi stabilne poziomy stężenie albuminy, potasu, fosforanów, mocznika;” “brak zaburzeń: hiperkaliemia, hiperfosfatemia, kwasica metaboliczna”.*

Uzasadnienie

Minister Zdrowia zlecił ocenę zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym (PL) B.113. „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N.18)” wraz ze wskazaniem potencjalnych wskaźników oceny skuteczności terapii w przypadku zasadności ich zastosowania w przedmiotowym programie. Proponowane zmiany dotyczą kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu

oraz badań wykonywanych przy kwalifikacji i w trakcie monitorowania leczenia. Zmiany kryteriów kwalifikacji obejmują definicję cech niedożywienia, gdzie zrezygnowano z zapisów odnoszących się do stężenia albuminy i limfocytemii. Dodatkowo złagodzone zapisy odnoszące się do konieczności przestrzegania diety ubogobiałkowej, usuwając wymóg stosowania jej przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii. Ponadto w kryteriach kwalifikacji dodano zapis o zakazie leczenia nerkozastępczego, co jest spójne z analogicznym zapisem w aktualnym programie B.113 w kryteriach wyłączenia. W przypadku kryteriów kwalifikacji, usunięto następujące: „redukcja eGFR < 2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy”; „BMI 18-30 kg/m²”; „proteinuria w zakresie < 2,0 g/g kreatyniny/dobę”; „z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek”; „deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka”; „brak udokumentowanych zaburzeń metabolizmu aminokwasów”. Kryteria kwalifikacji są spójne z ChPL, ale obejmują zawężoną populację. Kryteria kwalifikacji do PL są częściowo zbieżne z zapisami wytycznych klinicznych w zakresie zawartości białka w diecie. Zaproponowane zmiany w kryteriach kwalifikacji zyskały akceptację ekspertów klinicznych.

Proponowane zmiany obejmują także modyfikację kryteriów wyłączenia z PL poprzez nieznaczny zmianę zapisów odnoszących się do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego oraz do braku współpracy pacjenta. Kryteria wyłączenia z PL są częściowo zbieżne z zapisami wytycznych klinicznych – zarówno w projekcie PL, jak i w wytycznych klinicznych dieta niskobiałkowa nie jest zalecana u pacjentów z cechami niedożywienia. Natomiast wymienione w kryteriach wyłączenia osiągnięcie stadium 1 lub 2 PChN jest niemożliwe według opinii ekspertów klinicznych.

Modyfikacje kryteriów kwalifikacji i wyłączenia w większości mają charakter redakcyjny i porządkowy, ale usunięcie górnego limitu BMI może się przełożyć na zwiększenie populacji docelowej PL i wydatków po stronie płatnika publicznego.

W rozdziale dotyczącym dawkowania dokonano niewielkiej zmiany w zapisie dot. diety stosowanej w PL. Zapisy dotyczące przedziałów spożycia białka oraz dawkowania ketoanalogów nie uległy zmianie. Zapisy są zgodne z ChPL i wytycznymi klinicznymi.

W przypadku badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji do programu lekowego usunięto badania oznaczające białko, fosfor, mocznik, wodorowęglany, glukozę, fosfatazę zasadową, liczby limfocytów, białko C-reaktywne i ocenę BMI. Do badań diagnostycznych dodano oznaczenie poziomu hemoglobiny glikowanej. Natomiast przeformułowano zapisy odnoszące się do oznaczeń poziomu kreatyniny, eGFR, elektrolitów, mocznika i kwasu moczowego oraz dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym.

Badania przy kwalifikacji do PL są częściowo zgodne z ChPL i częściowo zgodne z wytycznymi. Zarówno w projekcie PL, jak i w wytycznych wskazuje się na konieczność oznaczania poziomu kreatyniny i eGFR, badanie moczu oraz poziomu hemoglobiny. W wytycznych wskazuje się natomiast również na konieczność oznaczania stężenia albuminy w moczu lub wskaźnika albumina/kreatynina (ACR) oraz wykonywania badań obrazowych (USG układu moczowego). Eksperti kliniczni mieli różne opinie na temat badań przy kwalifikacji do leczenia, ale nie wskazywali na konieczność uzupełnienia listy badań. Jednakże, ze względu na przeciwwskazania do stosowania preparatu Ketosteril w PL powinny zostać umieszczone badania umożliwiające wykrycie hiperkalcemii i zaburzenia metabolizmu aminokwasów przy kwalifikacji, a ze względu na zalecenia wytycznych należy rozważyć uwzględnienie oznaczania stężenia albuminy w moczu lub wskaźnika albumina/kreatynina (ACR) oraz wykonywania badań obrazowych (USG układu moczowego).

W zakresie monitorowania leczenia usunięto zapisy dotyczące badań i konsultacji wykonywanych w określonym czasie, wprowadzając ocenę dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym, poziomu kreatyniny i eGFR. Wszyscy eksperci zgadzają się, że uproszczenie monitorowania leczenia poprzez redukcję mniej istotnych badań ułatwi pracę lekarzowi. Eksperti wskazują, że można dodać badanie ogólne moczu i poziom albumin co 6 miesięcy. W ChPL wskazano, że należy systematycznie kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz zapewnić wystarczającą ilość spożywanych kalorii. Wskazano również, że w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ketosteril z wodorotlenkiem glinu należy kontrolować stężenie fosforanów. Z tego względu badanie krwi z oceną stężenia: albuminy, wapnia, fosforanów, powinno pozostać. Monitorowanie leczenia w PL częściowo zgodne z wytycznymi. Zarówno w projekcie PL, jak i w wytycznych wskazuje się na konieczność oznaczania poziomu kreatyniny i eGFR. Ponadto w wytycznych wskazuje się na konieczność monitorowania albuminurii [wskaźnik albumina/kreatynina (ACR)], kontroli hemoglobiny (Hgb) u pacjentów z niedokrwistością oraz wykonywania USG nerek. W wytycznych zaleca się również u pacjentów z rozpoznaną niedokrwistością (niezależnie od stopnia zaawansowania PChN) wykonanie oznaczenia: ferrytyny, żelaza, transferyny (i jej wysycenia żelazem), witaminy B12, kwasu foliowego. U dorosłych z GFR < 30 ml/min/1,73 m² (kategorie GFR G4 lub G5) zalecane jest także oznaczanie stężenia wapnia, fosforanów i parathormonu (PTH) w surowicy. Należy rozważyć uzupełnienie listy badań o te wskazane w wytycznych.

W propozycji PL zmieniono także wskaźniki efektywności, modyfikując wskaźnik hamowania progresji choroby odnosząc go do spadku eGFR i poziomu kreatyniny, oraz dodając ocenę stopnia odżywienia według skali SGA i stężenie elektrolitów w surowicy. W wytycznych PTNefro 2024, AAPA 2024 i NICE 2021 nie znaleziono

bezpośrednich informacji na temat wskaźników mierzących skuteczność leczenia ketoanalogami aminokwasów. W zakresie wskaźników oceny skuteczności terapii wszyscy eksperci wskazali eGFR. Dodatkowo jeden z ekspertów wskazał na konieczność oceny gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej oraz zaburzeń metabolicznych, a drugi - ocenę stężenia mocznika w surowicy oraz na ocenę braku zaburzeń: hiperkalemi, hiperfosfatemi i kwasicy metabolicznej.

Wytyczne ogólnie wymieniają parametry zalecane do oceny skuteczności leczenia pacjentów z PChN jak ocena eGFR i albuminurii. Wytyczne zalecają monitorowanie zmian eGFR (spadek >20% lub >30% przy niektórych terapiach) oraz albuminurii (preferowany wskaźnik albumina/kreatynina - ACR) w celu identyfikacji progresji choroby. Dodatkowo zalecane jest monitorowanie gospodarki elektrolitowej, niedokrwistości i zaburzeń mineralno-kostnych. Z tego względu zapisy dotyczące monitorowanie skuteczności leczenia usunięte w propozycji zmian powinny pozostać "w badaniach krwi stabilne poziomy stężenie albuminy, potasu, fosforanów, mocznika;" "brak zaburzeń: hiperkaliemia, hiperfosfatemia, kwasica metaboliczna".

Wszyscy eksperci zwrócili uwagę na potrzebę zwiększenia dostępności dietetyków oraz regularnych konsultacji dietetycznych dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Proponowane zmiany zapisów w PL będą skutkowały zwiększeniem wydatków płatnika publicznego: o 360 tys. PLN, 510 tys. PLN i 690 tys. PLN odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku od wprowadzenia zmian.

Główne argumenty decyzji:

- Uproszczenie kryteriów kwalifikacji i wyłączenia;
- Ułatwienie monitorowania leczenia;
- Akceptowalny wpływ na budżet płatnika publicznego.

Uwagi Rady

- Ze względu na zapisy w ChPL w PL powinny zostać umieszczone badania umożliwiające wykrycie hiperkalcemii i zaburzenia metabolizmu aminokwasów przy kwalifikacji;
- Ze względu na zalecenia wytycznych należy rozważyć uwzględnienie oznaczania stężenia albuminy w moczu lub wskaźnika albumina/kreatynina (ACR) oraz wykonywania badań obrazowych (USG układu moczowego);
- Eksperci wskazują, że do monitorowania leczenia można dodać badanie ogólne moczu i poziom albumin co 6 miesięcy;
- W wytycznych wskazuje się na konieczność monitorowania albuminurii [wskaźnik albumina/kreatynina (ACR)], kontroli hemoglobiny (Hgb) u pacjentów z niedokrwistością oraz wykonywania USG nerek. W wytycznych

zaleca się również u pacjentów z rozpoznaną niedokrwistością (niezależnie od stopnia zaawansowania PChN) wykonanie oznaczenia: ferrytyny, żelaza, transferyny (i jej wysycenia żelazem), witaminy B12, kwasu foliowego. U dorosłych z GFR < 30 ml/min/1,73 m² (kategorie GFR G4 lub G5) zalecane jest także oznaczanie stężenia wapnia, fosforanów i parathormonu (PTH) w surowicy. Należy rozważyć uzupełnienie listy badań o te wskazane w wytycznych;

- *Wszyscy eksperci zwrócili uwagę na potrzebę zwiększenia dostępności dietetyków oraz regularnych konsultacji dietetycznych dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.34.2025 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.113. »Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N18.)«; data ukończenia: 7 maja 2025 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 78/2025 z dnia 12 maja 2025 roku
w sprawie oceny zmian w treści programu lekowego B.158.FM
„Leczenie chorych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD)
typu A/B i B (ICD-10: E75.241, E75.244)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmiany w treści programu lekowego B.158.FM „Leczenie chorych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu A/B i B (ICD-10: E75.241, E75.244)”:

- *usunięcie z kryteriów kwalifikacji pkt. 4 „wzrost Z-score ≤ -1 ”.*

Jednocześnie Rada uznaje za niezasadne wprowadzenie poniższej zmiany:

- *usunięcie z badań wykonywanych przy kwalifikacji pkt. 19. „test ciężowy dla kobiet w wieku rozrodczym”.*

Uzasadnienie

ASMD (ICD-10: E75.241, E75.244) czyli niedobór kwaśnej sfingomielinazy to rzadka i postępująca choroba genetyczna, należąca do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych, występująca u dorosłych i dzieci. Charakteryzuje się niedoborem enzymu kwaśnej sfingomielinazy, powodując spichrzanie sfingomieliny w lizosomach komórek, co prowadzi do wielonarządowych uszkodzeń w organizmie. ASMD jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Nosicielami choroby mogą być zarówno kobiety, jak i mężczyźni. Występuje z częstością 1 / 200 000 urodzeń.

W programie lekowym B.158.FM „Leczenie chorych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu A/B i B (ICD-10: E75.241, E75.244)” finansowany jest tylko jeden lek, tj. olipudaza alfa (pod nazwą Xenpozyme) zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. Jednym z kryteriów kwalifikacji do programu (pkt. 4) jest „wzrost Z-score ≤ -1 ”. W opinii eksperta klinicznego, tak duży deficyt wysokości ciała świadczy o znacznym zaawansowaniu choroby zasadniczej. Należy jednak podkreślić, że w aktualnym konsensusie ekspertów INPDA 2023 nie znaleziono odniesienia się do kryterium takiego jak parametr Z-score. Ponadto, Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Xenpozyme również nie zawiera odniesienia do kryterium wzrostu Z-score.

Wskazane kryterium zaczerpnięto najprawdopodobniej z kryteriów włączenia do klinicznego badania rejestracyjnego ASCEND-Peds. Po zapoznaniu się z treścią publikacji tego badania (Diaz 2021), jak i z protokołem, nie odnaleziono uzasadnienia dla przyjęcia takiego kryterium. Wobec powyższego, usunięcie z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.158.FM punktu 4. „wzrost $Z\ score \leq -1$ ” jest zasadne.

Zgodnie z danymi Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ, aktualnie do programu lekowego B.158.FM włączono 7 pacjentów. Według Eksperta klinicznego liczba chorych, którzy będą kwalifikować się do leczenia nie będzie istotnie różna od warunków aktualnej refundacji (wskazano na jednego pacjenta obecnie niespełniającego kryteriów włączenia). Konserwatywnie założono, że jeden pacjent rocznie, aktualnie niespełniający kryteriów włączenia, będzie dodatkowo kwalifikowany do programu. Przyjęto więc, że włączanych będzie w sumie dwóch pacjentów rocznie, co jest zgodne z praktyką kliniczną (Lipiński 2024). Zakładając, że beneficjentem zmiany w programie będzie połowa chorych nowowłączanych, szacunkowy koszt zmiany umożliwiającej terapię dzieciom niezależnie od wyjściowego z-score wzrostu będzie stanowił odpowiednio [REDAKTOWANE] Do ww. szacunków należy podchodzić z ostrożnością, ponieważ większość przyjętych założeń może mieć istotny wpływ na ich wyniki.

W opinii Rady, zaproponowane wykreślenie zapisu dotyczącego testu ciążowego jest niezasadne. Okres ciąży i karmienie piersią stanowi jedno z kryteriów wykluczenia z programu. Zgodnie z ChPL Xenpozyme: „Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki w przypadku przerwania stosowania produktu leczniczego Xenpozyme” oraz „Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xenpozyme w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, (...)”. Zatem, kryteria kwalifikacji jak i monitorowanie bezpieczeństwa terapii w przypadku kobiet w wieku rozrodczym powinny uwzględniać monitorowanie ciąży w celu oceny bezpieczeństwa leczenia z perspektywy matki i dziecka.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.20.2025 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.158.FM: »Leczenie chorych z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD) typu A/B i B (ICD-10: E75.241, E75.244)«”; data ukończenia: 8 maja 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Sanofi-Aventis sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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: Sanofi-Aventis sp. z o.o..



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 57/2025 z dnia 12 maja 2025 roku
w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas +
formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu:
leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, 172 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. po 120 dawek, kod EAN: 08025153018032, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów dorosłych z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka tak aby koszt terapii lekiem nie przekraczał kosztu najtańszego komparatora.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Lek Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. Extrafine) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. Mass median aerodynamic diameter) wynoszącej około 1,1 mikrometra, z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach). Lek otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ocenianym wskazaniu 12.11.2020 r.

Astma jest chorobą heterogenną, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli

się rozpoczyna w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczna i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli. Ankietowana przez Agencję ekspertka wskazuje, że obecna liczba chorych w Polsce w ocenianym wskazaniu wynosi ok. 35-40 tys. pacjentów, co tym samym stanowi ok. 10% ogólnej populacji chorych na astmę.

Lek Trimbrow podlegał już wcześniej ocenie Agencji, jednakże w innym wskazaniu i odmiennej dawce.

Dostępne refundowane technologie alternatywne obejmują następujące produkty lecznicze:

- dwuskładnikowe zawierające substancje czynne beklometazon + formoterol stosowane w skojarzeniu z lekiem jednoskładnikowym zawierającym tiotropium (substancja czynna nierefundowana we wskazaniu astma),
- dwuskładnikowe zawierające substancje czynne budesonid + formoterol stosowane w skojarzeniu z lekiem jednoskładnikowym zawierającym tiotropium,
- trójskładnikowe zawierające substancje czynne indakaterol + glikopironium + mometazonu furoinian – produkt leczniczy Enerzair Breezhaler.

Dowody naukowe

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbrow (beklometazon/formoterol/glikopironium, BDP/FF/G) względem komparatorów przedstawił: badanie RCT TRIGGER dla porównania względem BDP/FF + Tiotropium (Tio) oraz zestawienie wyników w oparciu o badania RCT ARGON i IRIDIUM dla porównania Trimbrow względem produktu leczniczego Enerzair Breezhaler (mometazon/indakaterol/glikopironium, MF/IND/G) wskazując, że przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

W ramach przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Braidó 2025 opublikowany po dacie złożenia wniosku, którego celem była ocena skuteczności BDP/FF/G o średniej lub dużej dawce stosowanego w pojedynczym inhalatorze w porównaniu z innymi potrójnymi skojarzeniami u dorosłych pacjentów, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w umiarkowanych lub wysokich dawkach i długo działających β_2 -agonistów.

W zakresie efektywności praktycznej wnioskodawca przedstawił prospektywne badanie Carpagnano 2024 w populacji nie odpowiadającej w pełni wnioskowanej tj. u pacjentów, u których włączono już terapię trójkową, ale nie uzyskano odpowiedzi na leczenie przez co najmniej rok.

Ograniczeniem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest brak uwzględnienia jako komparatorów schematów zawierających budezonid zamiast beklometazonu. Dodatkowym ograniczeniem jest wykluczenie z puli komparatorów leków w innej postaci, niż inhalator ciśnieniowy. W ramach przeglądu systematycznego analitycy Agencji nie odnaleźli opracowań wtórnych porównujących technologię wnioskowaną ze skojarzeniem budezonid + formoterol + tiotropium.

Porównanie BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio:

Nie odnotowano istotnie statycznych różnic pomiędzy interwencją a skojarzeniem BDP/FF + Tio dla żadnego z ocenianych punktów końcowych (pierwszorzędowych jak i drugorzędowych) w 26. tygodniowych oraz 52. tygodniowych okresie obserwacji, obejmujących ocenę czynności płuc, objawów astmy oraz częstość zaostrzeń astmy. Dla obu skojarzeń odnotowano korzystny wpływ na badane parametry, zaś wielkość efektu utrzymywała się przez cały 52. tygodniowy okres obserwacji. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic, wielkość odnotowanego efektu była na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych tj. zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 26. tyg. (MD=-45 mL, 95% CI: -103; 13, p=0,13) oraz częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w 52 tyg. obserwacji (RR=1,07, 95% CI: 0,88;1,30, p=0,50). Warto przy tym zaznaczyć, że odnotowana różnica nie była jednak istotna klinicznie w przypadku zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii), natomiast w zakresie rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń nie odnaleziono informacji o wielkości minimalnej różnicy istotnej klinicznie. W zakresie oceny objawów astmy tj. odsetka pacjentów z odpowiedzią wg kwestionariusza ACQ-7 to były one zbliżone w obu grupach i wynosiły blisko 60% zarówno 26 tyg. (OR=0,913, 95% CI: 0,678; 1,229, p=0,55) jak i 52 tyg. obserwacji (OR=1,136, 95% CI: 0,846; 1,525, p=0,40).

Należy przy tym zauważyć, że wnioski płynące z powyższego porównania są związane z niepewnością, z uwagi na fakt, iż w badaniu TRIGGER nie postawiono hipotezy badawczej – zgodnie z raportem EMA 2020 podmiot odpowiedzialny pierwotnie zamierzał wykazać, że produkt leczniczy Trimbrow jest nie gorszy od skojarzenia BDP/FF + Tio, jednak zrezygnowano i zamiast tego w badaniu TRIGGER przyjęto podejście wyłącznie eksploracyjne.

Porównanie BDP/FF/G vs MF/IND/G:

W zakresie porównania względem MF/IND/G wnioskodawca przedstawił wyłącznie zestawienie wyników, co ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania. Wielkość odnotowanego efektu była na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku obu pierwszorzędowych punktów końcowych (z badania

TRIGGER) tj. zmiany porannego FEV1 (przed podaniem terapii) oraz rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń.

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej Braido 2025 nie odnotowano istotnie statystycznych różnic dla 4 ocenianych punktów końcowych. W przypadku 3 punktów końcowych, tj. umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, FEV1 (przed podaniem terapii) oraz odpowiedzi wg ACQ-7 wielkość efektu była zbliżona, natomiast odnotowano pewne różnice numeryczne na korzyść BDP/FF/G w zakresie ciężkich zaostrzeń.

Efektywność praktyczna:

Zgodnie z wynikami badania Carpagnano 2024 po 3-miesiącach od zmiany terapii trójkowej ICS/LABA + LAMA na BDP/FF/G odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie kontroli choroby mierzonej za pomocą kwestionariusza ACT oraz zmniejszenie średniego zużycia leczenia doraźnego.

Analiza bezpieczeństwa:

W zakresie oceny bezpieczeństwa w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych (w tym zdarzeń ciężkich) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic BDP/FF/G względem BDP/FF + Tio. W przypadku porównania BDP/FF/G względem MF/IND/G przedstawiono wyłącznie zestawienie wyników, zatem wnioskowanie jest ograniczone. Odsetek zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu grupach zgodnie z danymi z badania IRIDIUM, natomiast w oparciu o dane z badania ARGON odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem był ok. 20% niższy w ramieniu komparatora (największą różnicę odnotowano w zakresie zaostrzeń astmy).

Wytyczne kliniczne

Zarówno wytyczne międzynarodowe GINA 2024 jak i wytyczne polskie (PTA 2025 i Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024, PTA/PTChP 2024) zalecają stosowanie połączenia: wGKS + LABA + LAMA zawartego w preparacie Trimbaw w przypadku niekontrolowanej astmy i braku poprawy po uprzednim leczeniu preparatami ze średnimi i dużymi dawkami wGKS + LABA. W przypadku dalszego braku poprawy polskie wytyczne mówią o dodatkowym dołączeniu LTRA i leczeniu biologicznym (też wg GINA). Natomiast LTRA zgodnie z wytycznymi GINA 2024 może być włączana już na etapie astmy łagodnej. W wytycznych Koordynowana Opieka Zdrowotna proponowane jest również dołączenie azytromycyny, a PTA 2025 dGKS.

Odnalezione wytyczne PTA/PTChP 2024 podkreślają, że u dorosłych pacjentów z niekontrolowanym przebiegiem astmy mimo leczenia średnimi, a następnie wysokimi dawkami ICS + LABA rekomendowany schemat leczenia to dodanie LAMA, najlepiej w jednym inhalatorze z ICS i LABA. Wytyczne wskazują, że terapia ta powinna być stosowana w pierwszej kolejności zamiast alternatywnych metod

takich jak zwiększanie dawki ICS, dodawanie LTRA, dodawanie SABA, doustnych glikokortykosteroidów czy leczenia biologicznego.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Trimbow w miejsce alternatywnych leków wziewnych jest [REDAKTOWANO] i porównywalnie skuteczne. Koszt 90 dniowej terapii jest [REDAKTOWANO], zarówno bez zastosowania, jak i z zastosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, w każdej z analizowanych perspektyw, tj. perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Analogicznie, koszt terapii w horyzoncie 365 dni jest [REDAKTOWANO], zarówno z bez zastosowania, jak i z zastosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, w każdej z analizowanych perspektyw.

W ramach obliczeń własnych wyznaczono cenę progową, względem najtańszej terapii ICS+LABA+LAMA. W podobny sposób zestawiono lek Trimbow z produktem Enerzair Breezhaler. Cena progowa została wyznaczona dla stosowania dwóch inhalatorów z perspektywy płatnika publicznego i jest [REDAKTOWANO] w stosunku do ceny wnioskowanej. Odnosząc się do porównania z Enerzair Breezhaler, w scenariuszu bez stosowania mechanizmu dzielenia ryzyka, cena leku Trimbow, przy której koszt stosowania byłby równy kosztowi terapii z użyciem leku Enerzair Breezhaler, wynosi [REDAKTOWANO]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trimbow z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS spowoduje wzrost wydatków o 0,19 mln zł w I roku oraz 0,52 mln zł w II roku refundacji, [REDAKTOWANO]

W związku z istotnymi ograniczeniami AWB wnioskodawcy, przeprowadzono obliczenia własne. W oparciu o dane udostępnione przez NFZ oraz opinię Konsultanta Wojewódzkiego, obliczono wydatki inkrementalne, [REDAKTOWANO]

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy oraz obliczeń własnych Agencji jest niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji, która będzie stosowała leczenie po objęciu jej refundacją, udział pacjentów stosujących lek w pełni bezpłatnie w ramach wykazu 65+ oraz przejmowanie udziałów rynkowych od komparatorów w horyzoncie 2 lat od objęcia leku refundacją.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych (HAS 2021, PBAC 2022, SMC 2022) zwraca się głównie uwagę na brak dowodów naukowych wykazujących wyższą skuteczność kliniczną leku Trimbrow względem komparatora obejmującego terapię trójkową w badaniu TRIGGER. Wskazano również, że każdy schemat terapeutyczny obejmujący wysoką dawkę ICS/LABA/LAMA może stanowić terapię alternatywną oraz potencjalny punkt odniesienia w kontekście ceny wnioskowanego leku. W rekomendacji negatywnej (NCPE 2023) uznano wnioskowaną cenę jako zbyt wysoką, w stosunku do innych sposobów leczenia wnioskowanego stanu klinicznego. Niemiecka agencja GBA oceniła, iż lek Trimbrow nie wnosi dodatkowej korzyści klinicznej względem stosowania wysokiej dawki ICS+LABA+LAMA.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Trimbrow jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi



Główne argumenty decyzji

- *Rekomendacje wytycznych praktyki klinicznej;*
- *Poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjenta;*
- *Produkt leczniczy refundowany w większości krajów UE i EFTA;*
- *Nie wykazano wyższych efektów klinicznych niż porównywane komparatory, w związku z tym wyższy koszt jest nieuzasadniony.*

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.423.0.2.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Trimbrow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: »Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku«”; data ukończenia: 29 kwietnia 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Chiesi Poland Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 (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: Chiesi Poland Sp. z o. o.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 58/2025 z dnia 12 maja 2025 roku
w sprawie oceny leku Trimbow (beklometazon + formoterol +
glikopironium we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów
dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą
płuc (POChP)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beklometazon + formoterol + glikopironium), proszek do inhalacji, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 120 dawek, GTIN 08025153017981, we wskazaniu leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego RSS.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci suchego proszku tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. extrafine), z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach). Zgodnie z zapisami ChPL Trimbow, 88 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów proszek do inhalacji, produkt leczniczy Trimbow stosuje się w leczeniu podtrzymującym

u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Produkt leczniczy Trimbow (beklometazon / formoterol / glikopironium) był przedmiotem oceny Agencji dwa razy. Jeden raz oceniany był wniosek refundacyjny we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Druga ocena natomiast dotyczyła leczenia podtrzymującego u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Obie oceny dotyczyły leku Trimbow w aerozolu wziewnym, lek w postaci proszku do inhalacji nie podlegał ocenie Agencji.

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow stosowanego zarówno w leczeniu astmy, jak i w POChP.

Dowody naukowe

Polskie wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczące diagnostyki i leczenia POChP w POZ 2024 opisują, że w przypadku wystąpienia zaostrzeń podczas stosowania terapii LABA+LAMA należy wdrożyć terapię LAMA+LABA+wGKS u pacjentów, u których poziom eozynofiliów wynosi $\geq 100/\mu\text{l}$. Wystąpienie duszności u pacjentów podczas terapii LABA+LAMA powinno być leczone niefarmakologicznie lub przez zmianę rodzaju inhalatora, leku albo stosowania leków w osobnych inhalatorach. Pacjenci stosujący LABA+wGKS zarówno w przypadku duszności jak i zaostrzeń powinni zastosować LAMA+LABA+wGKS, za wyjątkiem sytuacji braku wskazań lub braku odpowiedzi na terapię wGKS lub zapalenia płuc. W takim przypadku wskazana jest terapia LAMA+LABA.

Wytyczne dotyczące diagnozy, zarządzania i prewencji POChP Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD 2025 zalecają farmakoterapię dostosowaną do potrzeb pacjenta, określonych na podstawie aktualnych objawów i oceny ryzyka zaostrzeń. W przypadku pacjentów, u których wystąpią zaostrzenia pomimo terapii skojarzonej LABA+LAMA wytyczne GOLD 2025 sugerują eskalację do LABA+LAMA+wGKS przy liczbie eozynofiliów we krwi ≥ 100

komórek/ μ l, przy czym lepsza odpowiedź na terapię jest bardziej prawdopodobna przy wyższych poziomach eozynofilów we krwi. U pacjentów z POChP leczonych skojarzeniem LABA+wGKS (ale bez cech astmy), u których wystąpią kolejne zaostrzenia należy eskalować leczenie do LABA+LAMA+wGKS przy liczbie eozynofilów we krwi ≥ 100 komórek/ μ l. Natomiast przy nasileniu objawów POChP podczas terapii LABA+wGKS należy zmienić terapię na LABA+LAMA lub LABA+LAMA+wGKS w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na farmakoterapię glikokortykosteroidami. Wytyczne GOLD 2025 podkreślają, że właściwe użycie inhalatora ma kluczowe znaczenie dla optymalizacji stosunku korzyści do ryzyka terapii wziewnej. Dobór inhalatora powinien zależeć od dostępności, kosztu, wiedzy preskryptora, a przede wszystkim indywidualnych umiejętności i preferencji pacjenta. W przypadku konieczności stosowania kilku substancji wziewnie, wytyczne stwierdzają, że liczba różnych inhalatorów używanych przez pacjenta powinna być minimalizowana, a stosowanie pojedynczego inhalatora może poprawić status zdrowotny pacjenta w porównaniu z terapią kilkoma inhalatorami. Wytyczne precyzują, że inhalator DPI jest właściwym wyborem wyłącznie w przypadku, gdy pacjent jest w stanie zrobić silny i głęboki wdech (ang. forceful and deep inhalation). Inhalatory pMDI i SMI wymagają koordynacji ze strony pacjenta i umiejętności wykonania powolnego i głębokiego wdechu.

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadził przegląd systematyczny, w wyniku którego włączył do analizy badanie TRI-D, w którym oceniano równoważność dwóch postaci leku Trimbow: aerozolu i proszku do inhalacji.

W badaniu TRI-D oceniono łącznie 11 punktów końcowych. W przypadku dwóch drugorzędowych punktów końcowych wyniki wskazują na IS różnice pomiędzy grupami. Autorzy publikacji wnioskują, że skuteczność leku Trimbow, proszek do inhalacji jest porównywalna ze skutecznością leku Trimbow, aerozol do inhalacji.

W ramach przeglądu uzupełniającego wnioskodawca włączył do analizy badanie KRONOS, jednakże z uwagi na to, iż w badaniu KRONOS preparat trójskładnikowy stanowiący interwencję (budezonid / formoterol / glikopironium, 320/ 18/ 9,5 μ g) nie odpowiada składem i mocą substancji czynnych żadnemu z możliwych komparatorów, z uwagi na zbyt wysoką dawkę budezonidu odstąpiono od przedstawienia jego wyników w AWA.

W ramach dokonanego przeglądu analitycy Agencji odnaleźli publikację Ismaila 2022, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w ramach którego z badaną interwencją porównano łącznie 22 schematy leczenia dwu- i trójkowego w różnych dawkach. Jedno z porównań odnosi się do skuteczności i bezpieczeństwa terapii FF/UMEC/VI 100/62,5/25 (co odpowiada refundowanemu preparatowi Trelegy Ellipta) vs BDP/FOR/GLY 100/6/12,5

(co odpowiada preparatowi Trimbrow). Wyniki badania wskazują na IS różnicę na korzyść preparatu Trelegy w zakresie zmiany FEV1 w 12. tygodniu (MD=46,70; 95%CI 15,21;78,20; p=0,0037).

W badaniu TRI-D wykazano brak IS różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy dwoma postaciami preparatu Trimbrow. Do najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych przez badaczy należą zaostrzenia POChP (ok. 4% pacjentów stosujących DPI) i zapalenia nosogardzieli (ok. 3%). Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 1,1% pacjentów z czego 0.3% dotyczyło zapalenia płuc. Odnotowano jedno zdarzenie związane ze stosowaniem DPI skutkujące koniecznością przerwania terapii.

W badaniu Ismaila 2022 porównano roczne wskaźniki umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń, nie odnotowano IS różnicy między terapią FF/UMEC/VI 100/62,5/25 vs BDP/FOR/GLY 100/6/12,5.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trimbrow, proszek do inhalacji spowoduje w wariancie z RSS [REDACTED], zaś w wariancie bez RSS wzrost wydatków o ok. 0,62 mln zł.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje: 1 pozytywną, 2 pozytywne z ograniczeniami oraz 1 dokument, w którym zarekomendowano refundację leku Trimbrow w leczeniu pacjentów z ciężką postacią POChP oraz nie rekomendowano jego stosowania u pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, ze względu niewystarczające korzyści kliniczne dla tej grupy chorych. W rekomendacji pozytywnej (rekomendacja brytyjska) odniesiono się jedynie ogółem do stosowania terapii trójkowej LAMA+LABA+wGKS w leczeniu POChP. Natomiast w rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem wskazano, iż terapię potrójnie skojarzoną należy stosować u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć lub utrzymać odpowiedniej odpowiedzi podczas stosowania terapii podwójnie skojarzonej (LSCMMG 2022) oraz na konieczność obniżenia ceny (NCPE 2023).

Zgodnie z danymi wskazanymi przez wnioskodawcę produkt leczniczy Trimbrow jest refundowany w 18 krajach spośród 30.

Główne argumenty decyzji

1. Postępowanie zalecane w wytycznych towarzystw naukowych;
2. Wcześniejsza pozytywna opinia Rady dotycząca refundacji preparatu Trimbrow w postaci aerozolu wziewnego;
3. Refundacja wnioskowanego preparatu w krajach EU;

4. *Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne równoważne z postacią w aerozolu obecnie refundowaną;*
5. *Niewielki wpływ na budżet płatnika.*

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.423.0.3.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Trimbow (beklometazon / formoterol / glikopironium), w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych”; data ukończenia: 29 kwietnia 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Chiesi Poland Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 (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: Chiesi Poland Sp. z o. o.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 79/2025 z dnia 12 maja 2025 roku
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki oraz kompleksowej diagnostyki w zakresie spektrum płodowego zespołu alkoholowego (FAS/FASD) na terenie Dolnego Śląska”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki oraz kompleksowej diagnostyki w zakresie spektrum płodowego zespołu alkoholowego (FAS/FASD) na terenie Dolnego Śląska”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez województwo dolnośląskie z obszaru diagnostyki i edukacji w zakresie FAS/FASD. W PPZ zaplanowano działania szkoleniowe, edukacyjne oraz diagnostykę w zakresie FAS/FASD. Program zaplanowano na lata 2025-2027. Całkowity koszt PPZ został oszacowany na 2 471 350 zł. Jako możliwe źródła finansowania wskazano: budżet JST, NFZ, budżet Państwa, środki europejskie (w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego PLUS w perspektywie finansowej 2021-2027).

Oceniany projekt programu dotyczy problemu zdrowotnego jakim jest spektrum płodowych zaburzeń alkoholowych (FASD, ang. „Fetal Alcohol Spectrum Disorders”), które występują u potomstwa kobiet spożywających alkohol w okresie ciąży. Wnioskodawca przedstawił definicję, charakterystykę FASD, a także opisał najczęściej występujące dysfunkcje u dzieci z FASD. W opisie problemu zdrowotnego podkreślono, że do najczęściej występujących dysfunkcji u dzieci z FASD zalicza się m. in. zaburzenia rozwoju fizycznego (np. zaniżony wzrost i waga), zaburzenia rozwoju społeczno-emocjonalnego (np. brak zdolności rozumienia i przewidywania konsekwencji swojego zachowania), czy zaburzenia funkcjonowania poznawczego (np. deficyty uwagi i pamięci). Wnioskodawca podkreślił również, że Płodowy Zespół Alkoholowy FAS, który jest jednym z kluczowych zespołów w obrębie FASD, został ujęty w międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10 jako odrębna jednostka chorobowa Q.86.0. W projekcie przedstawiono także najczęściej występujące objawy kliniczne (morfologiczne i czynnościowe) w FAS.

Alkohol jest teratogenem, który może zaburzyć prawidłowy rozwój zarodka i płodu, wywołując uszkodzenia fizjologiczne i poznawcze, wpływając tym samym na przyszłe funkcjonowanie emocjonalne i społeczne dziecka. O sile oddziaływania alkoholu oraz jego metabolitów (głównie aldehydu octowego) na płód decyduje m.in. swobodne pokonywanie przez nie bariery łożyska. Ich stężenie we krwi płodu jest równe stężeniu we krwi matki już po około godzinie.

Alkohol wpływa degeneracyjnie na tkanki płodu na poziomie molekularnym. Mechanizm ten polega m.in. na jego udziale w reakcjach transmetylacji kwasów nukleinowych, w których jest on donorem reszt metylowych. Powstałe w tym procesie zmiany w DNA komórek cewy nerwowej prowadzą do zmniejszenia ekspresji genów regulujących rozwój neuronów i ich czynników wzrostu, co wpływa na zahamowanie podziałów komórkowych poprzez wydłużenie cyklu komórkowego oraz opóźnienie ich dojrzewania. W efekcie, dochodzi do zmniejszenia całkowitej masy i objętości ośrodkowego układu nerwowego (OUN) płodu oraz zwiększenia w jego obrębie liczby neuronów nieodróżnionych. Alkohol ma również agonistyczny wpływ na receptory GABA (receptory błonowe wiążące kwas γ -aminomastłowy) oraz cholinergiczne, serotoninowe, glicynowe, a także na receptory NMDA (receptor N-metylo-D-asparaginowy). Ich nieprawidłowa stymulacja może wpływać pobudzająco na apoptozę neuronów płodu.

Istotna w patomechanizmie zmian wywołanych alkoholem jest rola wolnych rodników. Alkohol zwiększa ich stężenie w komórkach poprzez zahamowanie funkcjonalności enzymów, które je metabolizują. Wraz z podwyższeniem stężenia cytokin prozapalnych (zwłaszcza IL-1), indukuje uwalnianie wolnych rodników azotu, co wpływa na uszkodzenie błon komórkowych, a w konsekwencji prowadzi do apoptozy. W obrębie komórek trofoblastu zjawisko to prowadzi do zwiększenia ryzyka poronienia i zaburzeń funkcji łożyska. Dlatego też u kobiet spożywających alkohol w czasie ciąży, częściej dochodzi do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu, przedwczesnych porodów, niedotlenienia i obumarcia wewnątrzmacicznego płodu czy przedwczesnego oddzielenia łożyska.

Dodatkowo ważny, ale również trudny do oszacowania jest negatywny wpływ niedoborów żywieniowych, które często obserwuje się u ciężarnych, które nadużywają alkoholu lub są od niego uzależnione. W wyniku tych niedoborów, w organizmie kobiety występują deficyty makro i mikrośladników, zwłaszcza kluczowych dla rozwoju neuronów folianów, cholicy i witaminy A, co może istotnie wpływać na zaburzenia budowy i funkcji OUN płodu. Alkohol zaburza także metabolizm cholesterolu i glukozy oraz zmniejsza stężenie białka, transport żelaza, witaminy B12 i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w łożysku.

Ocena prenatalnej ekspozycji na alkohol stanowi integralną część procesu diagnostycznego FASD. Konieczne jest zebranie możliwie najbardziej precyzyjnego wywiadu w zakresie spożywania alkoholu przez matkę w trakcie ciąży. W dotychczasowych badaniach wskazuje się, że dawka alkoholu powodująca zaburzenia neurorozwojowe płodu to około ≥ 8 standardowych porcji alkoholu (jedna standardowa porcja to 10g 100% alkoholu) w tygodniu przez ≥ 2 tygodnie ciąży lub ≥ 2 epizody picia okazjonalnego w ilości ≥ 4 porcji alkoholu.

Aby potwierdzić prenatalną ekspozycję na alkohol, istotne jest zebranie danych z: wywiadu bezpośredniego z kobietą w ciąży, który powinien obejmować rozpoznanie 4 elementów (tzw. CIOS): o częstotliwości picia (codziennie, kilka razy w tygodniu/miesiącu), ilości alkoholu spożywanego przy jednej okazji, okresu ciąży, w którym kobieta spożywała alkohol, stylu picia, a zwłaszcza jego zmiany w trakcie ciąży, wywiadu pośredniego z innymi osobami, które były świadkami spożywania alkoholu przez matkę w ciąży, miały kontakt z matką w ciąży, gdy była ona pod wpływem alkoholu (i nie mają co do tego wątpliwości) lub mogą potwierdzić jej abstynencję (z zastrzeżeniem, że każdorazowo należy uwzględnić możliwy konflikt pomiędzy tymi osobami a matką).

Towarzystwa naukowe nie uznają żadnej ilości alkoholu w czasie ciąży za bezpieczną. Dlatego też kobietom ciężarnym zaleca się całkowitą abstynencję. Pomimo, iż wiele kobiet powstrzymuje się od picia alkoholu od momentu potwierdzenia ciąży, niektóre spożywają go na wczesnych etapach, kiedy jeszcze nie są świadome swojego stanu. Dlatego też kobietom w wieku rozrodczym, które piją alkohol zaleca się stosowanie antykoncepcji, a od momentu podjęcia decyzji o chęci posiadania dziecka – całkowitą abstynencję. W sytuacji stwierdzenia spożywania alkoholu przez kobietę w ciąży, lekarze powinni zalecać jego zaprzestanie i zaproponować wsparcie grupowe oraz terapię w ośrodku uzależnień. Krótkie interwencje obejmujące również partnerów pacjentek poprawiają wyniki w zakresie zagrożeń związanych z FASD. Działania te powinny obejmować ocenę zrozumienia przez matkę znaczenia zdrowych zachowań w czasie ciąży, pomoc matce w ustaleniu celu w postaci zachowania abstynencji, zaplanowanie alternatywnych zachowań, kiedy pojawia się chęć spożycia alkoholu oraz zachęcenie partnera do poszukiwania metod wspierających abstynencję ciężarnej.

Nie ma żadnej metody pozwalającej wyleczyć FASD. Dostępne metody leczenia obejmują: zapewnienie skoordynowanej opieki zdrowotnej nad pacjentem i jego rodziną, leczenie chorób współistniejących, zapewnienie wsparcia żywieniowego, terapię zaburzeń behawioralnych i emocjonalnych, kierowanie na leczenie usprawniające (interwencje terapeutyczne usprawniające rozwój funkcji obszarów deficytowych), koordynowanie opieki świadczonej przez zespół wielodyscyplinarny oraz edukację rodziców.

Zgodnie z wynikami dwóch metaanaliz Lange 2017 i Popova 2017, globalną częstość występowania FASD oszacowano odpowiednio na poziomie 7,7/1000 osób oraz 14,6/10 tys. osób. Najwyższe wartości rozpowszechnienia w obu badaniach FASD wskazano w regionie europejskim, najmniej z kolei we wschodniej części Morza Śródziemnego. W ramach badania Lange 2017, wskazano także 5 krajów z całego świata, w których oszacowano najwyższe wskaźniki rozpowszechnienia FASD (na 1000 mieszkańców): Republika Południowej Afryki (111,1), Chorwacja (53,3), Irlandia (47,5), Włochy (45,0) oraz Białoruś (36,6). W tym samym badaniu wskazano, że 1 na 13 kobiet, które piły alkohol w trakcie ciąży, urodzi dziecko z FASD.

W ramach projektu ALICJA (Alkohol i ciąża – jak pomóc dziecku), realizowanego we współpracy z WHO, Krajowe Centrum Przeciwdziałania Uzależnieniom (KCPU) przeprowadziło badanie na populacji polskich dzieci w wieku 7-9 lat (wyniki dotyczyły 409 dzieci spośród 2500 osób zakwalifikowanych do badania). Zgodnie z uzyskanymi wynikami we wskazanej populacji, FASD jest diagnozowany nie rzadziej niż u 20/1 000 dzieci.

Zgodnie z wynikami raportu Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS), w Polsce w 2017 r. odsetek ciężarnych kobiet, które napiły się/spożywały alkohol w trakcie ciąży wyniósł 4,84% ($n/N=167/3\ 451$ badanych kobiet).

W ramach badania kwestionariuszowego w 2020 r., przeprowadzonego przez KCPU na polskiej populacji kobiet ciężarnych, 7,1% ($n/N=55/733$) z tych kobiet przyznało się do picia alkoholu co najmniej raz w trakcie ciąży. Spośród badanych kobiet, które przyznały się do picia alkoholu będąc w ciąży, najczęściej wskazywały one spożywanie alkoholu kilka razy w okresie trwania ciąży (46,6%; $n/N=24/55$).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) na lata 2022-2026, wartość wskaźnika DALY dla zaburzeń związanych z piciem alkoholu w 2019 r. w Polsce wyniosła 0,3 mln (800/100 tys. ludności). Z kolei wartość DALY dla zaburzeń związanych z alkoholem i występujących wyłącznie u kobiet wyniosła 0,07 mln (300/100 tys. kobiet). Biorąc pod uwagę wskaźniki DALY w omawianym zakresie, najwyższy wskaźnik osiągnęło województwo łódzkie (400/100 tys. kobiet), najniższą zaś w województwie podkarpackim (300/100 tys. kobiet). W województwie łódzkim wskazano, że wskaźnik DALY jest większy o ok. 32% względem Polski i o ok. 17% większy w stosunku do pozostałych województw.

Świadczenia gwarantowane – leczenie

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870 z późn. zm.) przedstawione zostały Warunki szczegółowe, jakie powinni spełnić świadczeniodawcy przy udzielaniu świadczeń z zakresu położnictwa i ginekologii. Ponadto świadczenia gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego obejmują

świadczenia scharakteryzowane rozpoznaniem określonym w części II załącznika nr 1 do rozporządzenia, w tym m.in.:

- O35.4 – opieka położnicza z powodu (podejrzewanego) uszkodzenia płodu przez alkohol,
- P04.3 – stan płodu i noworodka spowodowany piciem alkoholu przez matkę,
- Q86.0 – płodowy zespół alkoholowy (dysmorficzny).

Świadczenia gwarantowane – rehabilitacja

Rehabilitacja dzieci dotkniętych FAS może być prowadzona w ramach świadczenia „rehabilitacja dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego”. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej (Dz.U. 2021 poz. 265 z późn. zm.) skierowanie na rehabilitację dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego realizowaną w warunkach ośrodka lub oddziału dziennego, może być wystawiane przez lekarza następujących oddziałów szpitalnych i poradni specjalistycznych:

- neonatologicznej,
- rehabilitacyjnej,
- ortopedii i traumatologii narządu ruchu,
- neurologicznej,
- reumatologicznej,
- chirurgii dziecięcej,
- endokrynologii dziecięcej,
- diabetologii dziecięcej lub
- lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

Czas trwania rehabilitacji dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego w ośrodku lub oddziale dziennym wynosi dla jednego świadczeniobiorcy do 120 dni zabiegowych w roku kalendarzowym. W przypadku uzasadnionym względami medycznymi i koniecznością osiągnięcia celu leczniczego czas trwania rehabilitacji może zostać przedłużony decyzją lekarza prowadzącego rehabilitację, za pisemną zgodą dyrektora właściwego oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia. Rehabilitacja jest przeznaczona dla dzieci w wieku:

- do 7. roku życia z zaburzeniami wieku rozwojowego;
- od 8. do 18. roku życia z zaburzeniami wieku rozwojowego, a po przedstawieniu orzeczenia o potrzebie kształcenia specjalnego lub orzeczenia o potrzebie zajęć rewalidacyjno-wychowawczych (dotyczących upośledzonych w stopniu głębokim) do ukończenia 25. roku życia.

Wczesne rozpoczęcie interwencji jest konieczne dla osiągnięcia optymalnych rezultatów.

Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych:

- *Edukacja kobiet w wieku prokreacyjnym, w zakresie szkodliwości spożycia alkoholu w ciąży;*
- *Do tej pory nie ustalono, czy istnieje bezpieczna dla płodu dawka alkoholu, którą może przyjąć kobieta w ciąży (AAP 2021, PARPA 2020, WFSBP/IAWMH 2019);*
- *Aby zmniejszyć ryzyko szkód dla nienarodzonego dziecka, kobiety w ciąży lub planujące ciążę nie powinny pić alkoholu. W przypadku kobiet karmiących piersią najbezpieczniejsza dla dziecka jest całkowita abstynencja (SoAM/CCS/UoS 2021, AAFP 2017);*
- *Istotnym i kluczowym rozwiązaniem pozostaje całkowite porzucenie picia alkoholu przed, w trakcie i po zakończeniu ciąży (WFSBP/IAWMH 2019);*
- *Przesiew w kierunku spożycia alkoholu wśród wszystkich pacjentek znajdujących się w wieku umożliwiającym zajście w ciążę, powinien załączać w sobie także element edukacyjny oparty o wytyczne w zakresie obniżenia ryzyka spożywania alkoholu podczas ciąży (BCMoh/BCCSU 2020);*
- *Działania informacyjno-edukacyjne powinny być kierowane zarówno do kobiet w wieku reprodukcyjnym, kobiet w ciąży, jak i do populacji ogólnej, w celu zwiększenia świadomości i wiedzy nt. szkód związanych ze spożywaniem alkoholu w trakcie ciąży (oraz innych substancji psychoaktywnych) (WFSBP/IAWMH 2019).*

Do analizy włączono łącznie 8 publikacji:

- *1 badanie wtórne dot. skuteczności krótkich interwencji alkoholowych w eliminowaniu lub ograniczaniu spożycia alkoholu w czasie ciąży i niekorzystnych skutków u noworodków związanych z PAE (Popova 2023),*
- *2 badania wtórne, mające na celu identyfikację i zestawienie dostępnych interwencji ukierunkowanych na profilaktykę FASD i ekspozycji na alkohol w czasie ciąży wśród kobiet w wieku rozrodczym (Erng 2021, Reid 2021),*
- *1 metaanaliza, oceniająca skuteczność interwencji cyfrowych w zapobieganiu spożywaniu alkoholu w okresie ciąży/planowania ciąży oraz ocena skuteczności korzystania z alternatywnych platform cyfrowych (tj. komputerów, telefonów, wiadomości tekstowych) (Oh 2022),*
- *1 badanie wtórne, określające efektywność interwencji w zakresie poprawy zdrowia psychicznego i dobrostanu psychologicznego świadczonych przez wszystkie etapy życia osób zmagających się z FASD lub skutkami prenatalnej ekspozycji na alkohol (PAE) (Flannigan 2020),*
- *1 badanie wtórne, mające na celu przegląd skuteczności dostępnych interwencji skierowanych do osób z FASD (Reid 2015),*
- *2 badania wtórne, w którym dokonano przeglądu dostępnych badań przesiewowych oraz ich skuteczności w kierunku wykrycia osób z FAS lub FASD (Lim 2022, Grubb 2020),*

- 13 rekomendacji (AAP 2021, SoAM/CCS/UoS 2021, AGDoH 2020, BCMoH/BCCSU 2020, PARPA 2020, SIGN 2019, WFSBP/IAWMH 2019, AAFP 2017, CFASDN 2016, NIAA/CIFASD/CoFASP 2016, Konsensus australijskich ekspertów 2014, RCoGP/RCoP 2014, GNP/ÄZQ/AWMF 2013).

Skuteczność kliniczna krótkich interwencji alkoholowych prowadzonych wśród kobiet w ciąży:

Krótkie interwencje ogółem

- W ramach metaanalizy 12 grup wykazano, że szansa zachowania abstynencji w czasie ciąży jest o 56% wyższa w przypadku grupy, w której zastosowano krótką interwencję alkoholową, niż w grupie kontrolnej – OR 1,56 [95%CI: (1,15; 2,13)] (Popova 2023).
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach testu AUDIT w grupie otrzymującej krótką interwencję alkoholową w porównaniu do grupy kontrolnej – g Hedgesa 0,10 [95%CI: (-0,06; 0,26)] (Popova 2023).
- Na podstawie jednego badania (N=166) zaobserwowano niewielką i nieistotną statystycznie różnicę w średniej liczbie napojów alkoholowych/tydzień pomiędzy grupą kobiet uczestniczących w krótkich interwencjach alkoholowych w ciąży a grupą kontrolną – d Cohena -0,21 [95%CI: (-0,78; 0,36)] (Popova 2023).

Krótką interwencją alkoholową prowadzoną face-to-face

- W ramach przeglądu systematycznego (6 badań), w którym analizowano skuteczność realizacji kilku spotkań face-to-face na wzór programu CHOICES (ang. Changing High-risk Alcohol use and Increasing Contraception Effectiveness Study). We wszystkich badaniach odnotowano istotne statystycznie zmniejszone ryzyko prenatalnej ekspozycji na alkohol – poprzez ograniczenie ryzykownych zachowań dotyczących picia alkoholu i/lub stosowania nieskutecznych środków antykoncepcyjnych (Reid 2021).
- W jednym z badań włączonych do przeglądu wykazano, że zastosowanie interwencji w oparciu o program BALANCE (ang. Birth Control and Alcohol Awareness: Negotiating Choices Effectively) (pojedyncza, trwająca 60-75 minut spersonalizowana informacja zwrotna połączona z poradą opartą o rozmowę motywacyjną) wpływa na zmniejszoną szansę prenatalnej ekspozycji na alkohol w porównaniu do grupy kontrolnej (73,9% I vs 54,3% C). Podobne wyniki uzyskano w badaniu Cepericha 2011 (79,8% I vs 65,1% C) (Reid 2021).
- Krótka interwencja alkoholowa w formie mailowej/telefonicznej
- Interwencja online EARLY (spersonalizowana informację zwrotną oraz jedna 60-minutowa rozmowa telefoniczna oparta na rozmowie motywacyjnej) w formie mailowej i telefonicznej wpłynęła istotnie na zmniejszenie ryzyka

prenatalnej ekspozycji na alkohol (68,8%), ryzykownego picia (87,5%) i nieskutecznej antykoncepcji (75%) (po 6 miesiącach obserwacji) (Reid 2021).

Krótką telefoniczną interwencją alkoholową

Na podstawie jednego badania włączonego do przeglądu stwierdzono, że wdrożenie krótkiej interwencji telefonicznej wpływa znacząco na zmniejszenie zarówno PAE (z 100% na 29%), jak i ryzykownego picia alkoholu (z 100% na 84%). Autorzy badania podkreślili, że krótka interwencja telefoniczna może być równie skuteczna co interwencja face-to-face (Reid 2021).

Interwencje cyfrowe

- W ramach metaanalizy 6 badań wykazano, że interwencje cyfrowe w porównaniu do standardowej edukacji wpłynęły na zmniejszenie szans spożycia alkoholu w trakcie ciąży – OR 0,62 [95%CI: (0,42; 0,91)] (Oh 2022).*
- Analiza warstwowa 4 badań wykazała, że interwencje cyfrowe w formie komputerowej zmniejszyły szansę spożycia alkoholu w trakcie ciąży – OR 0,59 [95%CI: (0,38; 0,93)] (Oh 2022).*
- W jednym z badań włączonych do przeglądu wykazano, że po 6 miesiącach od przeprowadzonej interwencji, ryzyko PAE było znacząco zmniejszone w grupie interwencyjnej, obejmującej kilka sesji internetowych (36,7%). Zmian tych nie wykazano w grupie kontrolnej (16,2%) (Reid 2021).*

Skuteczność kliniczna wsparcia psychologicznego i edukacji dzieci z FASD oraz ich rodziców/opiekunów prawnych.

Efektywność wsparcia psychologicznego w zakresie podtrzymania relacji i dobrostanu rodziny.

Interwencje skierowane do dzieci, młodzieży oraz ich rodziców z zakresu wspierania relacji i dobrostanu rodziny opierające się głównie na kontakcie między świadczeniodawcą a pacjentem w formie wizyty domowej, mogą prowadzić do ogólnego wzrostu funkcjonalności rodziny oraz do wzrostu ogólnego poziomu wiedzy nt. problematyki dzieci. W części badań wskazano także, że interwencja ta może determinować obniżenie poziomu stresu w rodzinie (Flannigan 2020).

Efektywność wsparcia psychologicznego w zakresie budowania zdolności radzenia sobie ze skutkami FASD lub PEA

- Zastosowanie przez 10 miesięcy, cotygodniowych sesji terapii kontroli poznawczej obejmującej naukę zwiększania zdolności samoobserwacji i samoregulacji, w niewielkich grupach dzieci w szkołach, skutkowało istotną zmianą w zachowaniu podczas trwania zajęć lekcyjnych (Flannigan 2020).*
- Realizacja programu GoFAR opierającego się na budowaniu świadomości poznawczej na drodze edukacji z użyciem gier komputerowych oraz edukacji przez wychowawcę, może korzystnie wpływać na minimalizację częstości występowania destrukcyjnych zachowań, zwiększyć zdolności adaptacji oraz*

obniżyć częstość negatywnych interakcji. Dodatkowo dzieci, które uczestniczyły w programie odznaczały się poprawą ogólnej uwagi podczas zajęć, utrzymaniem równowagi psychicznej oraz obniżeniem poziomu doświadczanej frustracji. W programie zawarto także szkolenia dla opiekunów i wychowawców, po realizacji których wykazano, iż uczestnicy byli usatysfakcjonowani z otrzymanej wiedzy, co wpłynęło także pośredni sposób na ww. zdolności dziecka do kontrolowania swojego zachowania (Flannigan 2020).

Efektywność wsparcia psychologicznego w zakresie budowania zdolności behawioralnych

- *Interwencje odnoszące się do kształtowania zdolności behawioralnych oraz poprawy funkcji behawioralnych dzieci zmagających się z FASD lub PAE, prowadzą w dużej mierze do poprawy zdolności komunikacyjnych, modyfikacji zachowania i funkcjonalności behawioralno-emocjonalnej u młodych dziewczynek z FASD (Coles 2009, Kable 2007, Connolly 2016, Griffin 2018, Wiskow 2018).*
- *Terapia behawioralna prowadzona w środowisku domowym przez opiekuna, może prowadzić ostatecznie do zwiększenia kompetencji dziecka do realizacji poszczególnych działań oraz zmniejszyć prawdopodobieństwo wyrażenia sprzeciwu w trakcie leczenia (Griffin 2018).*
- *Program MILE (ang. Math Interactive Learning Environment), skutkował rozwojem zdolności matematycznych, w porównaniu do grupy kontrolnej stosującej jedynie działania z zakresu psychoedukacji. Dodatkowo, opiekunowie dzieci wskazywali na zauważalne zmniejszenie intensywności pojawiających się problemów z zachowaniem podopiecznych (Flannigan 2020).*

Efektywność interwencji mających na celu budowanie umiejętności społecznych

- *Podejście Children's Friendship Training zakładające edukację oraz warsztaty z zakresu rozwoju ogólnych zdolności społecznych, u dzieci dotkniętych FASD, mających problemy w zawiązywaniu i utrzymywaniu znajomości w środowisku szkolnym, może przyczynić się do poprawy zdolności społecznych oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia agresywnych zachowań (Flannigan 2020).*
- *Spółeczne interwencje z zakresu komunikacji wśród dziewięcioletnich dziewczynek z FASD, zwiększa ich zdolności w planowaniu strategii społecznych, jednak nie wykazuje wpływu na rozwój empatii uczestników (Imler 2005).*
- *Interwencja edukacyjna opierająca się o występy teatralne, prezentowane niewielkim grupom dzieci z FASD, ich opiekunom i koordynatorom, jest w stanie zwiększyć poczucie własnej wartości, częstość interakcji*

z rówieśnikami oraz świadomość własnych emocji wśród uczestników (Keightley 2018).

- *Program Child Friendship Training, w ramach którego angażując rodziców przeprowadzano naukę prostych zasad zaangażowania społecznego wśród dzieci wykazał, że dzieci biorące udział w interwencji odnotowały poprawę w zakresie umiejętności społecznych oraz obniżenie odsetka wrogich atrybucji w porównaniu do dzieci, u których interwencję wdrożono z opóźnieniem. Co więcej, w 3 miesiącu obserwacji efekty te utrzymały się. Ponadto wykazano poprawę w zakresie umiejętności społecznych i poczucia własnej wartości w porównaniu z dziećmi objętymi standardową opieką w warunkach środowiskowego ośrodka zdrowia psychicznego. Interwencja była równie skuteczna w przypadku dzieci z prenatalną ekspozycją na alkohol, jak i dzieci bez ekspozycji (Reid 2015).*

Efektywność wsparcia psychologicznego nt. kompetencji zdrowotnych w zakresie zdrowia psychicznego (ang. Health literacy)

Promowanie rezyliencji (umiejętność dostosowywania się do sytuacji i otoczenia) wśród uczniów poprzez zwiększenie ich wiedzy oraz nauczanie poprzez zastosowanie dialektycznej terapii behawioralnej, prowadzi do istotnego zwiększenia samoświadomości oraz umiejętności radzenia sobie z problemami (Katz 2020).

Interwencje skierowane do rodziców

- *Terapia relacji rodzic-dziecko w porównaniu z programem wsparcia skierowanym wyłącznie do rodziców, wykazała zmniejszenie poziomu problemów behawioralnych u dzieci i poziomu stresu rodziców (Bertrand 2009).*

Interwencje edukacyjne skierowane do rodziców (pakiet informacyjny, warsztaty grupowe oraz szkolenia prowadzone przez Internet), skutkują wzrostem wiedzy w zakresie zasad uczenia się zgodnie z teorią behawioralną. Klinicznie istotną zmianę zachowania stwierdzono u jednej czwartej badanej populacji (Kable 2012).

Precyzja diagnostyczna badań w kierunku wykrycia osób z FAS/FASD

- *Przesiew z użyciem fotografii do wykrywania twarzowych symptomów FAS Metoda przesiewowa bazująca na zastosowaniu komputerowych systemów operacyjnych, wykrywających 4 podstawowe cechy twarzy specyficzne dla zespołu FAS osiąga precyzję diagnostyczną na poziomie 100% zarówno w odniesieniu do czułości jak i swoistości (Lim 2022). Czułość fotografii w zakresie wykrywania cech twarzy specyficznych dla zespołu FAS szacuje się na 25%, a swoistość na 100% (Grubb 2020).*

- *Przesiew z użyciem diagnostycznej checklisty w kierunku FAS.*
Przesiew z użyciem diagnostycznej checklisty w kierunku FAS (składająca się z 62 elementów odnoszących się do widocznych w budowie ciała objawów FAS), odznacza się czułością na poziomie 89% oraz swoistością w wysokości 72% (Lim 2022).
Przesiew z użyciem diagnostycznej checklisty w kierunku FAS odznacza się czułością na poziomie 78-100% oraz swoistością w wysokości 70-85% (Grubb 2020).
- *Przesiew z użyciem narzędzia FAS screening tool*
Realizacja badań przesiewowych z wykorzystaniem FAS screening tool, narzędzia sprawdzającego 16 kluczowych cech fizycznych charakterystycznych dla osób z FAS, cechuje się czułością na poziomie 100%, oraz swoistością w wysokości 89% (Lim 2022).
- *Przesiew z użyciem pomiaru zachowań ruchowych gałek ocznych*
Badanie polegające na przeprowadzeniu z pacjentem ćwiczeń badających ruchy gałek ocznych z użyciem obrazów i filmów, gdzie następnie ruch gałek ocznych jest rejestrowany przez komputerowy system śledzenia wzroku, wykazuje czułość wykrycia FASD na poziomie 73-77% oraz swoistość w wysokości 79-91% (Lim 2022).
- *Przesiew z użyciem krótkiej checklisty w kierunku FASD*
Krótką checklista w kierunku FASD obejmująca 36 kwestii związanych z poszczególnymi czynnikami sugerującymi ryzyko obecności omawianego zaburzenia u pacjenta, wykazała czułość na poziomie 25% oraz swoistość w wysokości 100%.
- *Przesiew z użyciem kwestionariuszy w kierunku oceny ryzyka FASD.*
Prowadzenie badań przesiewowych z wykorzystaniem kwestionariuszy nacełowanych na oszacowanie ryzyka FASD (składającego się z 9 pytań), odznacza się czułością w wysokości 64% oraz swoistością w wysokości 77% (Lim 2022).
- *Przesiew z użyciem screening and referral tool for youth probation officers*
Prowadzenie badań przesiewowych z wykorzystaniem screening and referral tool for youth probation officers, narzędzia zakładającego ocenę występowania u pacjenta 5 podstawowych zachowań społecznych, determinujących prawdopodobną obecność FASD, odznacza się czułością i swoistością w wysokości odpowiednio 91% oraz 71% (Lim 2022).
- *Przesiew z użyciem neurobehawioralnego testu przesiewowego*
Neurobehawioralny test przesiewowy stosowany w zakresie identyfikacji dzieci z FAS/FASD opierający się na raportowaniu przez opiekunów obecności do 9-10 zachowań behawioralnych, elementów funkcjonowania wykonawczego oraz umiejętności społecznych prezentowanych standardowo przez osoby dotknięte FAS, wykazuje precyzję diagnostyczną w zakresach:

czułość testu od 63% do 98%, swoistość od 42% do 100% (Lim 2022). Precyzja diagnostyczna neurobehawioralnego testu przesiewowego została oszacowana na poziomie od 81% do 100% dla czułości oraz od 42% do 100% dla swoistości (Grubb 2020).

Populację docelową wspartą przez program stanowią:

- dzieci w wieku 0-18 lat, zamieszkujące na terenie woj. dolnośląskiego, znajdujące się w pieczy zastępczej i rodzinach adopcyjnych (90% włączonych do programu) oraz rodzinach biologicznych (10% włączonych do programu) w zakresie diagnostyki FAS/FASD (ok. 250 procesów diagnostycznych rocznie),
- pracownicy pomocy społecznej (Ośrodków Pomocy Społecznej/Centrów Usług Społecznych, Powiatowych Centrów Pomocy Rodzinie), poradni psychologiczno-pedagogicznych, asystenci rodziny, którzy są zatrudnieni na terenie woj. dolnośląskiego, w zakresie szkoleń dot. problematyki FAS/FASD (ok. 400 osób w czasie trwania 3-letniego programu),
- pedagodzy, psycholodzy lub nauczyciele, którzy są zatrudnieni w publicznej szkole ponadpodstawowej na terenie woj. dolnośląskiego, w zakresie edukacji dot. skutków picia alkoholu w ciąży (ok. 240 osób w czasie trwania 3-letniego programu),
- młodzież uczęszczająca do szkół ponadpodstawowych znajdujących się na terenie woj. dolnośląskiego, w zakresie edukacji dot. skutków picia alkoholu w ciąży prowadzonej przez przeszkolonych pedagogów/psychologów/nauczycieli (min. 20% uczniów rocznie),
- osoby zatrudnione jako opiekunowie/wychowawcy z pieczy zastępczej na terenie woj. dolnośląskiego oraz rodzice biologiczni/zastępczy/adopcyjni dzieci ze zdiagnozowanym FAS/FASD w zakresie szkoleń dot. wspierania dziecka z FAS/FASD (ok. 240 osób w czasie trwania 3-letniego programu).

W ramach podejmowanych działań podjęte zostaną następujące cztery interwencje:

- Interwencja 1: szkolenia dla pracowników instytucji polityki społecznej,
- Interwencja 2: szkolenia dla pracowników szkół oraz działania edukacyjne dla uczniów szkół ponadpodstawowych,
- Interwencja 3: diagnostyka w zakresie FAS/FASD,
- Interwencja 4: szkolenia dla rodzin/opiekunów z pieczy zastępczej.

Koszty jednostkowe w ramach Interwencji 1. Działania 1:

8 000 zł – wynagrodzenie prelegentów (8 szkoleń),

10 000 zł – szacowany koszt wynajmu sali z cateringiem (przerwa kawowa, lunch) (8 sal).

Koszty jednostkowe w ramach Interwencji 1, Działania 2:

1 500 zł – wynagrodzenie prelegenta (4 szkolenia).

Koszty jednostkowe w ramach Interwencji 3:

900 zł – wynagrodzenie pediatry (750 diagnoz), 600 zł – wynagrodzenie psychiatry (270 diagnoz),

500 zł – wynagrodzenie logopedy (270 diagnoz), 750 zł – wynagrodzenie psychologa (750 diagnoz),

200 zł – wynagrodzenie za konsylium (1 500 godzin), 340 zł – koszty dojazdu dzieci do ośrodka (225 wyjazdów).

Koszty jednostkowe w ramach Interwencji 4, Działania 1:

4 000 zł – wynagrodzenie prelegentów,

7 000 zł – szacowany koszt wynajmu sali z cateringiem (przerwa kawowa, lunch),

322 350 zł – koszty pośrednie – 15 % wartości kosztów bezpośrednich.

Koszty całkowite: 2 471 350 zł.

Źródła finansowania, partnerstwo: budżet JST, Narodowy Fundusz Zdrowia, budżet Państwa, środki europejskie (w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego PLUS w perspektywie finansowej 2021-2027).

Główne argumenty decyzji:

- *Zwiększenie świadomości populacji;*
- *Możliwość wczesnej interwencji i podjęcia rehabilitacji.*

Uwagi Rady:

- *Cel główny składa się z dwóch odrębnych założeń. Założenie pierwsze dot. zwiększenia dostępności do diagnostyki FAS/FASD nie odnosi się do efektu zdrowotnego. Założenie drugie dotyczące wzrostu świadomości jest w istocie niemierzalne.*
- *Wszystkie cele odnoszą się do wzrostu wiedzy uczestników. Wnioskodawca nie oszacował poziomu zdawalności testu wiedzy dla celu szczegółowego nr 4.*
- *Wskaźnik nr 1 został zaprojektowany nieprawidłowo – składa się z dwóch odrębnych założeń stanowiących działania i niespełniających funkcji mierników efektywności.*
- *Załączony do projektu test wiedzy składa się jedynie z 5 pytań, z czego jedno ma charakter wyłącznie deklaracyjny, co jest działaniem nieprawidłowym. Ponadto w ramach programu zaplanowane są działania szkoleniowe i edukacyjne dla różnych populacji – test wiedzy powinien być zatem dostosowany do każdej z nich.*
- *Nie zaplanowano akcji informacyjno-promocyjnej.*
- *Projekt zawiera ograniczony opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu.*
- *Pięć z przedstawionych wskaźników w części dot. oceny zgłaszalności odnosi się bardziej do oceny efektywności.*

- *W ankiecie satysfakcji nie odniesiono się do poszczególnych świadczeń.*
- *Nie przedstawiono kosztów monitorowania i ewaluacji oraz kosztów całkowitych w podziale na poszczególne lata realizacji programu.*
- *Nie przedstawiono kosztów jednostkowych przypadających na jednego uczestnika.*

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.431.22.2025 „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki oraz kompleksowej diagnostyki w zakresie spektrum płodowego zespołu alkoholowego (FAS/FASD) na terenie Dolnego Śląska”; data ukończenia: maj 2025.