



## **Rekomendacja nr 131/2024**

**z dnia 3 grudnia 2024 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej)**

**w aptece na receptę we wskazaniu:**

**leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Filsuvez (ekstrakt kory brzozonej) w aptece na receptę we wskazaniu: leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Przedmiotem oceny jest wprowadzenie do refundacji, składowej opatrunku do leczenia ran i owrzodzeń – żelu, zawierającego betulinę [BET], czyli ekstrakt z kory gatunków *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh (gatunki brzozy). Populacją docelową są pacjenci, z rzadkimi, dziedzicznymi dermatozami, do których należą różne postaci pęcherzowego oddzielania się naskórka (dystroficzna, graniczna, zespół Kindlera). Technologia została zakwalifikowana do oceny przy sporządzaniu Wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności na 2023 r., jednak w wyniku przeprowadzonej oceny nie została włączona na Wykaz przez Prezesa Agencji.

Oceniana technologia oceniana miałaby stanowić uzupełnienie standardu postępowania i ma na celu przyspieszenie procesu gojenia oraz łagodzenia przebiegu choroby, a nie leczenie, rozumiane jako działanie ukierunkowane na przyczynę. Należy wskazać, że populacja docelowa aktualnie jest zaopatrzona w interwencje stosowane w ramach rekomendowanej praktyki klinicznej, czyli opatrunki antyadhezyjne, preparaty dezynfekujące i antyseptyczne, interwencje chirurgiczne, środki przeciwbólowe. W danych NFZ odnotowano również wykorzystanie procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RDTL] u 3 pacjentów w 2023 r. Biorąc pod uwagę powyższe informacje Prezes Agencji dostrzega

niezaspokojone potrzeby zdrowotne, nadal brak jest zarejestrowanego leczenia przyczynowego tej jednostki chorobowej.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się wyłącznie na jednym porównaniu bezpośrednim – randomizowanym badaniu EASE. W badaniu tym porównano BET względem PLC, dodanych do standardowej praktyki postępowania. Wyższą wykazano dla pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w 45. dniu obserwacji. W przypadku zastosowania opatrunków z BET, w 90. dniu obserwacji, nie zaobserwowano istotnych różnic między ramionami dla odsetka pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej, czasu do wystąpienia tego punktu, czy częstości zakażenia ran. Analiza wyników dla całkowitego obciążenia pacjenta z powodu doświadczeń związanych z obecnością ran na ciele (EBDASI) również nie wskazuje na istotność statystyczną odnotowanych różnic dla porównania interwencji względem komparatora. Profil bezpieczeństwa technologii ocenianej nie jest jednoznaczny (odnotowano wyższe odsetki zdarzeń w ramieniu żelu zawierającego ekstrakt z kory brzozy), niemniej nie odnotowano istotności statystycznej dla przeprowadzonych porównań.

Niezależnie od uwzględnienia propozycji RSS nie wykazano efektywności kosztowej, a wartości ICUR przekraczają ustawowy próg co najmniej kilkunastokrotnie. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego z RSS, w ciągu pierwszych dwóch lat mogłyby wynieść niemal [redacted] zł.

Odnaleziono cztery warunkowo pozytywne dokumenty rekomendacji refundacyjnych (SMC 2024, NICE 2023, HAS 2023, G-Ba 2023). Według zagranicznych instytucji dostrzeżono, że populacja docelowa jest słabo zaopiekowaną grupą pacjentów. Wskazano również na podstawie przedłożonego badania udowodnione niewielkie korzyści kliniczne względem standardowego postępowania. Warunki dotyczą kwestii finansowych (niepewność co do kosztowej opłacalności – NICE) oraz ograniczonego wskazania (wyłącznie recesywne dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka – HAS). W przypadku SMC pozytywna rekomendacja jest związana wyłącznie ze specjalnym trybem refundacji w ramach ścieżki dla leków ultra-sierocych.

Prezes Agencji zważył aspekty związane z charakterystyką jednostki chorobowej, której dotyczy ocena oraz dostrzegł sytuację pacjentów w tym wskazaniu. Podkreślenia wymaga fakt, że problem zdrowotny będący przedmiotem oceny nadal nie jest zaopatrzony w leczenie związane z przyczyną choroby. Wzięto pod uwagę fakt, że populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona jedynie w technologie w zakresie standardowego postępowania, przynoszące prawdopodobnie nie mniejsze efekty zdrowotne w dłuższym horyzoncie obserwacji. Zwrócono uwagę na niepewności w zakresie dostarczania dodatkowego efektu klinicznego oraz wyniki analiz związanych z szacunkiem efektywności kosztowej i dodatkowych obciążeń finansowych płatnika publicznego. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla proponowanego kosztu technologii, a skład surowcowy wskazany w ChPL (ekstrakt z pospolitych gatunków brzozy) oraz postać żelu nie wydają się wiązać z wysokim kosztem produkcji. Waząc wszystkie powyższe argumenty uznano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie jest uzasadnione, w szczególności przez wzgląd na zaproponowane warunki finansowe wobec uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Filsuvez (ekstrakt kory brzoźowej), żel, 100 mg/g, tuba 23,4 g, 30 szt., GTIN 05397203001473, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] zł;

w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. Wskazanie rejestracyjne w chwili składania wniosku w brzmieniu: leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę i wydawany za odpłatnością ryczałtową, w nowej grupie limitowej.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

## Problem zdrowotny

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka, EB (łac. epidermolysis bullosa) (ICD-10 Q81) to dziedziczna, heterogenna grupa chorób rzadkich, należących do genodermatoz. Charakteryzuje się kruchością śluzówki i tworzeniem pęcherzy, indukowanych nierzadko minimalnym urazem. Opisano szerokie spektrum fenotypowe, z potencjalnie ciężkimi objawami pozaskórnymi i wysoką śmiertelnością. Rozpoznano ponad 30 podtypów choroby, które pogrupowano w cztery główne kategorie, odzwierciedlające m.in. nieprawidłowości na poziomie molekularnym, tj. EB simplex (postać prosta, EBS), postać graniczną EB, postać dystroficzną EB oraz zespół Kindlera.

Dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka pojawia się z częstotliwością 1-9 /1 000 000. Mniej powszechną, ale często wczesno śmiertelną postacią jest JEB. Rozpowszechnienie choroby wynosi poniżej 1/1 000 000 na całym świecie, z wyjątkiem Holandii (1/475 000).

Na podstawie analizy danych z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że w latach 2014-2023 obserwowany był dość wyrównany poziom liczby sprawozdawanych pacjentów, choć z tendencją wzrostową. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2023 – odnotowano 458 przypadków EB. W 2023 r. u 3 pacjentów sprawozdano podanie RDTL na łączną kwotę 300 tys. zł.

## Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazuje się terapię wspomagającą stanowiącą zbiór interwencji. Do tych interwencji należą opatrunki antyadhezyjne, preparaty dezynfekujące i antyseptyczne, zabiegi chirurgiczne, środki przeciwbólowe.

Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę uznano za zasadny. Należy jednak mieć na uwadze, że oceniana technologia uzupełni te interwencje, nie zastępując ich wykorzystania.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Filsuvez jest żelem zawierającym ekstrakt z kory gatunków *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh., a także mieszańców obu gatunków, w tym triterpeny, stanowiących sumę betuliny, kwasu betulinowego, erytrodiolu, lupeolu i kwasu oleanolowego. Analizy wykazują, że ekstrakt zawierający jako główny składnik betulinę moduluje działanie mediatorów stanu zapalnego i jest związany z aktywacją szlaków wewnątrzkomórkowych, o których wiadomo, że uczestniczą w różnicowaniu i migracji keratynocytów oraz gojeniu się i zamykaniu ran

Dokładny mechanizm działania produktu leczniczego Filsuvez w gojeniu się rany nie jest znany.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Filsuvez jest wskazany do stosowania w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się

naskórka i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych. Wnioskowane wskazanie zawiera się wprost w rejestracyjnym.

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo BET + SoC względem PLC + SoC w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Do analizy klinicznej włączono badanie EASE, RCT fazy 3, kontrolowane placebo z otwartym przedłużeniem badania, okres obserwacji 90 dni faza RCT + 2 lata fazy przedłużonej open-label.

Pod uwagę wzięto wyniki osiągnięte w 90 dni obserwacji. Uwzględniono wnioski z fazy przedłużonej.

Liczba pacjentów: 223, w tym:

- 109 stosujących BET;
- 114 stosujących PLC.

Charakterystyka pacjentów

Wiek, mediana (95% CI)	BET	13,0 (14,2; 19,5) r.ż.	PLC	12,0 (13,8; 19,2) r.ż.
Odsetek mężczyzn		62%		58%
RDEB		84%		74%
DDEB		6%		12%
JEB		10%		14%
Wielkość rany, mediana (95% CI)		16,0 (17,4; 20,6) cm <sup>2</sup>		15,5 (17,5; 21,3) cm <sup>2</sup>

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration – ROB2. Włączone do analizy badanie oceniono jako niosące umiarkowane ryzyko popełnienia błędu systematycznego obniżającego jakość i pewność danych. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z efektu przypisania do interwencji – w badaniu nie przeprowadzono analiz w populacji ITT.

#### Skuteczność

Pierwsze całkowite zamknięcie rany docelowej

Punkt ten definiowano w badaniu jako pierwsze wystąpienie reepitelizacji (odbudowy) skóry bez drenażu wg oceny klinicznej badacza. Wyniki dla oceny w 45. dniu badania wskazywały na istotność statystyczną różnicy w odsetkach 41% vs 29% (BET vs PLC). Dalsza obserwacja wskazała, że w 90. dniu nie obserwowano już istotnych statystycznie różnic. Osiągnięto odpowiednio wyższe odsetki, rzędu 51% oraz 44%; OR 1,30 (95% CI: 0,77; 2,21).

Czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej

Średni czas do pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej był krótszy w grupie BET i wyniósł 37,7 dni, w porównaniu do 44,5 dni osiągniętych w grupie PLC. Różnica około tygodnia nie była jednak istotna statystycznie.

### Częstość występowania zakażenia rany

Zakażenia rany docelowej wystąpiły u 1 chorego w grupie BET oraz u 5 chorych w grupie PLC (odpowiednio <1% vs 4%). Zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej OR 0,20 (95%CI: 0,02; 1,76).

Zmiana całkowitego obciążenia pacjenta z powodu doświadczeń związanych z obecnością ran na ciele

Redukcja wyniku w zakresie komponentu dot. skóry w skali EBDASI<sup>1</sup> została odnotowana w obu badanych grupach. Zmiana wskazywała na poprawę w stosunku do wartości wyjściowych, tj. zmniejszenie wyniku o 3,4 punktu BET i o 2,8 punktu PLC. Nie wykazano istotności statystycznej dla różnicy w zakresie danego punktu końcowego między badanymi grupami. Średnia redukcja wyniku w grupie BET względem wartości początkowej nie była również istotna klinicznie (obniżenie wyniku w skali EBDASI o >9 pkt. wskazuje na klinicznie istotną poprawę).

### Faza przedłużona – 2 lata okresu obserwacji

Zakażenie rany docelowej obserwowano łącznie u 7 chorych (ponad 3%), w tym u 4 chorych w grupie leczonej od początku BET i u 3 pacjentów PLC → BET. Łagodne zakażenia rany wystąpiły u ok. 2% w grupie BET od początku badania, zakażenia umiarkowanego stopnia u ok. 3% w grupie PLC → BET oraz ciężkie zakażenia rany u ok. 2% chorych w grupie BET od początku badania. W żadnej z analizowanych grup nie zaobserwowano wyraźnych zmian w ocenie nasilenia choroby, ani w ocenie jakości życia.

### Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa technologii ocenianej nie jest jednoznaczny (odnotowano wyższe odsetki zdarzeń w ramieniu interwencji we wszystkich punktach końcowych właściwych dla oceny bezpieczeństwa), niemniej nie odnotowano istotności statystycznej dla przeprowadzonych porównań.

W fazie zaślepienia badania EASE (90 dni obserwacji) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie BET i grupie PLC były powikłania rany (ok. 61% vs 54%), gorączka (ok. 8% vs 13%), zakażenie rany (ok. 7% vs 9%), świąd (ok. 7% vs 5%), anemia (ok. 7% vs 4%) i kaszel (ok. 3% vs 7%).

### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

#### ChPL Tavneos

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi Filsuvez były: powikłanie ran (u 11,6% pacjentów z EB i u 2,9% pacjentów z innymi ranami o różnej grubości), reakcja w miejscu podania (u 5,8% pacjentów z EB), zakażenia rany (u 4,0% pacjentów z EB), świąd (u 3,1% pacjentów z EB i u 1,3% pacjentów z innymi ranami o różnej grubości), ból skóry (u 2,5% pacjentów z innymi ranami o różnej grubości) i reakcje nadwrażliwości (u 1,3% pacjentów z EB).

Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie reakcji zgłaszanych u pacjentów z EB w porównaniu do pacjentów z innymi ranami o różnej grubości.

<sup>1</sup> Skala EBDASI ocenia aktywność choroby w dwunastu obszarach skóry, z wyłączeniem skóry głowy, błon śluzowych, paznokci i innych powierzchni nabłonkowych. Punkty dot. aktywności choroby i uszkodzeń są sumowane, dając całkowity wynik równy 506. Wynik w skali EBDASI oznacza: 0-42 – łagodne nasilenie choroby; 43-106 – umiarkowane nasilenie choroby; 107-506 – ciężkie nasilenie choroby

### Ograniczenia oceny klinicznej

- Aktualnie dostępne dane kliniczne nie wskazują na skuteczność wnioskowanej interwencji w porównaniu z aktualną praktyką przy uwzględnieniu pełnego okresu obserwacji.
- Populacja włączona do badania EASE to w dużej mierze uczestnicy powyżej 4 roku życia, jedynie niewielki odsetek badanych był w wieku poniżej 4 lat (<10%), co ogranicza możliwość wnioskowania oraz przełożenie efektów w praktyce rzeczywistej.
- Nie odnaleziono danych pochodzących z opracowań wtórnych, czy badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej interwencji.
- Brak badań dotyczących skuteczności praktycznej.
- Najdłuższy okres obserwacji z przeprowadzonych badań wynosi 2 lata, choroba ma charakter przewlekły, przez co brak możliwości oceny długofalowych skutków interwencji.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalnej koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

*Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym (84-letnim) horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz innych perspektyw. Stosowanie BET ze standardową terapią porównano z terapią standardową.*

*Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i opatrunki, koszty zmian opatrunków oraz interwencji z zakresu chirurgii i wizyt szpitalnych.*

### Wyniki analizy podstawowej

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

- [ ] zł/QALY z RSS;
- 5,19 mln zł/QALY bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi [ ] zł. Cena ta jest znacznie niższa od wnioskowanej.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 28 wariantów, w żadnym z nich nie doszło do zmiany wnioskowania. W probabilistycznej analizie w wariancie z RSS wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyniosło [ ]%.

### *Ograniczenia oceny ekonomicznej*

- Głównym ograniczeniem analizy były dane wejściowe dotyczące skuteczności klinicznej technologii zaczerpnięte z analizy klinicznej, w związku z czym ograniczenia wnioskowania mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej.
- Ponadto zidentyfikowano niepewności w zakresie założeń przyjęte przez wnioskodawcę dotyczących uwzględniania wastage. Na etapie oceny analitycy zwrócili uwagę na konieczność zaokrąglenia ilości zużywanego leku do pełnych tubek. Przetestowano tą zmienną w ramach obliczeń uzupełniających przeprowadzonych przez wnioskodawcę, co skutkowało dalszym, znaczącym zwiększeniem oszacowanej wartości ICUR.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem badania RCT dla BET oraz wykazaniem wyższości w badaniu EASE względem pierwszego całkowitego zamknięcia rany docelowej w 45. dniu, w opinii wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że wyższość ta zanikła w dłuższym, finalnym okresie obserwacji wynoszącym 90 dni.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie*

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w I roku,
- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Filsuvez w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] zł w I roku,
- [redacted] zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

W analizie wrażliwości przeprowadzono ponadto analizę scenariuszy, w której uwzględniono m.in. alternatywne źródła oszacowania populacji oraz alternatywne założenia dotyczące modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej. Największy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku wariantu zakładającego alternatywne źródło dla danych epidemiologicznych (zmiana wyniku analizy podstawowej o ponad [redacted]%).

#### *Ograniczenia oceny wpływu na budżet*

Wskazuje się niepewność w zakresie liczebności populacji docelowej oraz dynamiki włączania chorych do ocenianej terapii.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Ocenia się, że zaproponowany RSS jest niewystarczający.

#### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (PTLR 2020);
- European Reference Network for Rare Skin Diseases (NCCN 2024);



- International Consensus skin and wound care in epidermolysis bullosa (DEBRA 2017).

Aktualnie nie ma polskich wytycznych dotyczących leczenia EB, w związku z tym przedstawiono kluczowe informacje z wytycznych PTLR dotyczące leczenia przewlekłych ran. Rekomendacje ERN 2021 i DEBRA 2017 u pacjentów z EB zalecają stosowanie różnego rodzaju opatrunków, kąpiele solankowe oraz kontrole bólu farmakologicznymi i niefarmakologicznymi środkami.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje (SMC 2024, NICE 2023, HAS 2023, G-Ba 2023).

Wytyczne szkockie – SMC 2024 – są wstępną warunkowo pozytywną rekomendacją, która sugeruje zasadność wprowadzenia wnioskowanego produktu Filsuvez w ramach ścieżki leczenia dla leków ultrasierocych. Zarówno wytyczne brytyjskie – NICE 2023, jak i niemieckie G-Ba 2023 rekomendują refundację Filsuvezu w populacji wnioskowanej, tj. u chorych w wieku  $\geq 6$  mies. z ranami o częściowej grubości związanymi dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (DEB) oraz granicznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (JEB). NICE zaznacza jednak, że Filsuvez może stanowić opcję terapeutyczną, ale tylko gdy podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z ustaleniami handlowymi. Francuski HAS 2023 wskazuje zasadność refundacji Filsuvezu, ale w ograniczonym wskazaniu, tj. w populacji z podtypem recesywnym dystroficznym pęcherzowego oddzielania się naskórka (RDEB).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Filsuvez w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy, pomimo pozytywnej rekomendacji HAS produkt ten nie jest refundowany we Francji.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.1860.2024.7.ZLE) w sprawie oceny leku:

- Filsuvez (ekstrakt kory brzozej), żel, 100 mg/g, tuba 23,4 g, 30 szt., GTIN 05397203001473,

w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. Wskazanie rejestracyjne w chwili składania wniosku w brzmieniu: leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. junctional epidermolysis bullosa, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 127/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Filsuvez (ekstrakt kory brzozej) we wskazaniu dot. leczenia ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Filsuvez (ekstrakt kory brzozej) we wskazaniu dot. leczenia ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka
2. Raport nr OT.423.0.5.2024. Filsuvez (ekstrakt kory brzozej) we wskazaniu leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 5 listopada 2024 r.