



BP.401.39.2021.LAn

**Protokół nr 37/2021**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 16 sierpnia 2021 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 11:05.

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

1. Anna Gręziak
2. Maciej Karaszewski
3. Adam Maciejczyk
4. Michał Myśliwiec
5. Rafał Niżankowski
6. Rafał Suwiński
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie wypracowania i wdrożenia zasad leczenia substancją czynną emicizumab w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” w dawkach zwiększonych w stosunku do charakterystyki produktu leczniczego.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną filgrastimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta.
5. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada jednogłośnie przyjęła zaproponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. substancji czynnej emicizumab w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.



We wstępnej dyskusji Rady głos zabrali: Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Anna Gręziak i Maciej Karaszewski, a propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Anna Gręziak, Michał Myśliwiec, Adam Maciejczyk, Piotr Szymański i Janusz Szyndler, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analitik Agencji przedstawił dane odnoszące się do zmian w opisie programu lekowego B.44 dot. leczenia astmy, a propozycję opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Maciej Karaszewski i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 3.** Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną filgrastimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta przedstawił Rafał Suwiński.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 4.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:05.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 116/2021 z dnia 16 sierpnia 2021 roku

w sprawie wypracowania i wdrożenia zasad leczenia substancją czynną emicizumab w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” w dawkach zwiększonych w stosunku do charakterystyki produktu leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dopuszczenie do stosowania produktów zawierających substancję czynną emicizumab, w dawkach zwiększonych w stosunku do charakterystyki produktu leczniczego, pod następującymi warunkami:*

- 1. Wdrożenie leczenia w podwyższonych dawkach powinno każdorazowo uzyskać pozytywną opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii;*
- 2. Minimalny czas leczenia standardową dawką przed włączeniem leczenia w dawce podwyższonej powinien wynosić 24 tygodnie;*
- 3. Warunkiem wnioskowania o stosowanie leku w podwyższonej dawce powinno być wystąpienie co najmniej 2 lub więcej kwalifikowanych krwawień (tzn. krwawień samoistnych i zweryfikowanych jako klinicznie istotne, wymagających dodatkowego leczenia, niezwiązanych z urazami i zabiegami chirurgicznymi).*

#### **Uzasadnienie**

*Przedmiotem opinii jest zlecenie Ministerstwa Zdrowia w przedmiocie zasadności zastosowania emicizumabu w podwyższonych dawkach, w stosunku do dawek rekomendowanych w aktualnych zapisach charakterystyki produktu leczniczego, a zatem we wskazaniu pozarejestacyjnym.*

*W badaniach klinicznych HAVEN 1 (Schmitt 2021), HAVEN 4 (Pipe 2019), HAVEN 5, Shima 2017, dotyczących stosowania emicizumabu u pacjentów z hemofilią A, z inhibitorem czynnika VIII, nie wyodrębniono specyficznych podgrup pacjentów, otrzymujących podwyższone do 3 mg/kg/tydzień dawki leku. W badaniach rejestracyjnych HAVEN 1, HAVEN 4, dopuszczalne było podwyższenie dawki leku w przypadku wystąpienia dwóch lub więcej kwalifikowanych krwawień (tzn. krwawień samoistnych i zweryfikowanych jako klinicznie istotne, wymagających leczenia oraz niezwiązanych z urazami i zabiegami*



chirurgicznymi) po okresie co najmniej 24 tygodni profilaktyki w dawce 1,5 mg/kg/tydzień. W dostępnych publikacjach brak jest jednak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej podgrupie pacjentów.

W badaniu Shima 2017 u 6 pacjentów stosowano podwyższoną podtrzymującą dawkę emicizumabu uzyskując praktycznie całkowitą protekcję przed krwawieniami, jednak efektywność nie różniła się od pacjentów otrzymujących lek w niższej dawce, a sami pacjenci przed włączeniem do badania nie byli leczeni czyli nie prezentowali suboptymalnej odpowiedzi na leczenie. W opisie przypadku Druzgal 2020 u 1 pacjenta, po zwiększeniu podtrzymującej dawki emicizumabu do 3 mg/kg/tydzień, nie odnotowano poprawy skuteczności leczenia.

W dostępnych rekomendacjach klinicznych zarówno polskich (PTHiT 2017), jak i zagranicznych (EAHAD 2020, MASAC 2020, WFH 2020, BSH 2020, NHG 2020) wskazuje się, że emicizumab znajduje zastosowanie u chorych z hemofilią A z obecnością inhibitora. Wytyczne nie wskazują równocześnie możliwości stosowania dwukrotnie wyższej od rekomendowanej w dokumentacji rejestracyjnej dawki podtrzymującej (3 mg/kg/tydzień).

Według opinii polskich ekspertów w badaniach klinicznych z emicizumabem dopuszczalne było zwiększenie dawki leku do 3 mg/kg/tydzień, w przypadku niewystarczającej kontroli hemostazy przy dawkowaniu standardowym. Zgodnie z oszacowaniami prof. Windygi liczba pacjentów, którzy mogliby wymagać stosowania podwyższonych dawek leku wynosi od 6 do 10 osób. Związane z tym dodatkowe koszty dla płatnika publicznego mogą się wahać od około 8 do 13,5 mln PLN.

Biorąc pod uwagę opinie ekspertów, fakt stosowania podwyższonego dawkowania w wyjątkowych przypadkach w badaniach rejestracyjnych oraz stosunkowo ograniczoną populację pacjentów, którzy wymagali podwyższonego dawkowania Rada popiera stworzenie możliwości podawania leku pod następującymi warunkami:

- a) Wdrożenie leczenia w podwyższonych dawkach powinno każdorazowo uzyskać pozytywną opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii;
- b) Minimalny czas leczenia standardową dawką przed włączeniem leczenia w podwyższonej dawce podtrzymującej powinien wynosić 24 tygodnie;

Warunkiem wnioskowania o stosowanie leku w podwyższonej dawce powinno być wystąpienie co najmniej 2 więcej kwalifikowanych krwawień (tzn. samoistnych i zweryfikowanych jako klinicznie istotne, wymagających dodatkowego leczenia, niezwiązanych z urazami i zabiegami chirurgicznymi).

**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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), opracowania analitycznego AOTMiT nr: OT.4221.46.2021 „Opracowanie dotyczące wypracowania i wdrożenia zasad leczenia substancją czynną emicizumab w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” w dawkach zwiększonych w stosunku do charakterystyki produktu leczniczego”. Data ukończenia: 4 sierpnia 2021 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 117/2021 z dnia 16 sierpnia 2021 roku

w sprawie wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.44: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.44: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Zaproponowane zmiany w zapisach programu lekowego dotyczą przede wszystkim likwidacji obowiązku zawieszenia terapii po 24 miesiącach, możliwości leczenia pacjentów stosujących leki immunosupresyjne, przeciwnowotworowe, wlewy z immunoglobulin lub inne leki biologiczne oraz skrócenia okresu wash-out z 3 do 2 miesięcy dla wszystkich leków dostępnych w programie, tj. omalizumabu (OMA), mepolizumabu (MEP) oraz benralizumabu (BEN). W stosunku do leczenia MEP oraz BEN dodatkowo proponowane zmiany to: wyłączenie populacji z liczbą eozynofili w krwi na poziomie  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  oraz stosującej wysokie dawki steroidów doustnych i podawanych dożylnie, brak wyłączenia pacjentów, u których brak redukcji GKS wynika z niewydolności nadnerczy oraz ujednoczenie zapisów programu lekowego w zakresie wskazań do terapii biologicznej. Dodatkowo proponowane są niewielkie zmiany w zapisach kryterium dotyczących wydawania leków oraz w badaniach kontrolnych dla wszystkich leków.*

##### Dowody naukowe

*Polskie wytyczne panelu ekspertów z 2021 r. dotyczące leczenia astmy wskazują na brak uzasadnienia medycznego dla ograniczenia stosowania terapii biologicznej (omalizumabem, mepolizumabem i benralizumabem) u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi lub innymi lekami biologicznymi. Brak jest również takiego ograniczenia w CHPL leków biologicznych finansowanych w programie lekowym B.44.*

*Przy włączaniu nowych terapii o podaniu leku powinien decydować lekarz prowadzący. Według EAACI 2021 zmiana leku biologicznego i długość leczenia*



to kwestia wymagająca dalszych badań ze względu na niedostateczne dowody naukowe. Jednocześnie EAACI 2021 podkreśla, że skuteczność leków biologicznych zarejestrowanych obecnie w leczeniu ciężkiej astmy zanika po kilku tygodniach lub miesiącach od przerwania terapii.

Polskie wytyczne panelu ekspertów z 2021 r., EAACI 2021, ERS/EAACI 2019, ERS/ATS 2020 wskazują, że liczba eozynofili w krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l może być przesłanką do rozpoczęcia leczenia anty-IL-5 u dorosłych z ciężką astmą i zaostrzeniami choroby w wywiadzie.

Wytyczne PTA 2020 i EAACI 2021 zalecają także rozważenie możliwości wydawania leku biologicznego do wstrzyknięć w domu, co pozwoli na zmniejszenie częstości wizyt w ośrodku. Według ERS/EAACI 2019 samodzielna aplikacja leków może poprawić dostęp do leczenia i zmniejszyć obciążenie chorobą, ale może też wiązać się ze słabym przestrzeganiem zaleceń lekarskich.

#### Problem ekonomiczny

Wprowadzenie zmian spowoduje wzrost wydatków całkowitych związanych z realizacją programu o blisko 8,2 mln zł (8%) w I roku po wprowadzeniu zmian zapisów programu lekowego i ok. 11,2 mln zł (10%) w II roku. Wyliczenie to nie obejmuje jednak kosztów związanych z brakiem nieefektywnego leczenia astmy oskrzelowej. Wydaje się również, że liczba pacjentów, których będą dotyczyć zmiany w PL, wpływające na budżet płatnika, została przeszacowana, a rzeczywiste koszty wprowadzania proponowanych mogą być niższe.

#### Główne argumenty decyzji

Proponowane zmiany są zgodne z dostępnymi wytycznymi klinicznymi.

#### **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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), opracowania analitycznego AOTMiT nr: WS.4220.3.2021 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.44: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD 10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”. Data ukończenia: 14 lipca 2021 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 118/2021 z dnia 16 sierpnia 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną filgrastimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną Filgrastym, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta.*

#### Uzasadnienie

*W roku 2018 Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej filgrastimum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL, anemia aplastyczna, neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL, neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL (Opinia nr 253/2018 z dnia 24 września 2018 roku). W ramach obecnej aktualizacji przeglądu systematycznego dowodów naukowych nie odnaleziono nowych badań dla wskazań: gorączka neutropeniczna i neutropenia wrodzona w przypadkach innych niż określone w ChPL. Od czasu poprzedniego raportu zidentyfikowano natomiast trzy badania dla wskazania neutropenia nabyta tj. badanie lino 2018, Hamel 2019 i Herrero 2019. Badania lino 2018 i Hamel 2019 mają charakter retrospektywny, natomiast Herrero 2019 to badanie prospektywne, obserwacyjne. Badania te obarczone są licznymi ograniczeniami, potwierdzają jednak generalnie zasadność stosowania filgrastymu w neutropenii nabytej.*

*Odnaleziono także 4 nowe wytyczne praktyki klinicznej, w których odnoszono się do profilaktyki i leczenia neutropenii i gorączki neutropenicznej w przebiegu chorób nowotworowych: polskie (Potemski 2020), amerykańskie NCCN 2021, włoskie AIOM 2020 oraz hiszpańskie SEOM 2018. Wszystkie odnalezione*





*wytyczne zalecają zastosowanie filgrastymu w profilaktyce pierwotnej gorączki neutropenicznej, jeśli teoretyczne ryzyko jej wystąpienia jest wysokie (>20%) i w profilaktyce wtórnej, jeśli zmniejszenie dawki chemioterapii nie jest zalecane. Wytyczne zalecają też zastosowanie G-CSF w leczeniu gorączki neutropenicznej, w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka i/lub jeśli gorączka wystąpi pomimo zastosowania profilaktyki G-CSF. Nie zaleca się leczenia neutropenii bez gorączki neutropenicznej za pomocą G-CSF. Sposób postępowania w profilaktyce i leczeniu neutropenii i gorączki neutropenicznej zalecany w przytoczonych rekomendacjach jest taki sam jak w raporcie z 2018 roku.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.17.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.5.2018) „Filgrastym we wskazaniach: gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta”. Data ukończenia: 15.06.2021 r.