



BP.401.13.2024.LAn

**Protokół z posiedzenia  
Rady Przejrzystości 17/2024  
w dniu 22 kwietnia 2024 roku**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

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

1. Anna Czerniecka-Kubicka
2. Andrzej Dąbrowski
3. Małgorzata Dziedziak
4. Katarzyna Galas
5. Roman Junik
6. Marcin Lipowski
7. Tomasz Młynarski
8. Tomasz Pasierski
9. Igor Radziejewicz-Winnicki
10. Jacek Rubik

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 refundacji produktu leczniczego Lupkynis (voclosporinum) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji produktu leczniczego Dupixent (dupilumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną abirateronum we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumabum) w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumabum) w ramach programu lekowego B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumabum) w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

9. Przygotowanie stanowiska w sprawie refundacji produktu leczniczego Tepkinly (epcoritamabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie objęcia refundacją w ramach importu docelowego produktów leczniczych Adiazine (sulfadiazinum), Sulfadiazina Reig Jofre (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.
11. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej „Rehabilitacja lecznicza seniorów – mieszkańców gminy Borne Sulinowo na lata 2024-2026”.
12. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Roman Junik zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt. 3, natomiast Tomasz Pasierski w zakresie pkt. 8 proponowanego porządku obrad, w związku z czym w głosowaniach nad tymi punktami ich głos liczony będzie jako wstrzymujący. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

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

**Ad 2.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dot. leku Lupkynis.

Głos zabrali: Tomasz Pasierski, Jacek Rubik i Małgorzata Dziedziak, po czym projekt stanowiska Rady przedstawił Jacek Rubik.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Jacek Rubik, Małgorzata Dziedziak, Anna Czerniecka-Kubicka i Igor Radziewicz-Winnicki.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” i 1 głosem „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji przedstawił dane o leku Dupixent w ramach programu lekowego dot. AZS.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Roman Junik.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Roman Junik, Małgorzata Dziedziak, Andrzej Dąbrowski, Igor Radziewicz-Winnicki, Katarzyna Galas i Marcin Lipowski.

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

**Ad 4.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną abirateronum we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Głos zabrał Andrzej Dąbrowski, Tomasz Pasierski, Katarzyna Galas, a projekt opinii Rady przedstawiła Katarzyna Galas.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Andrzej Dąbrowski i Katarzyna Galas.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji omówił wniosek dot. leku Bimzelx w ramach programu lekowego B.82 dot. leczenia chorych z spondyloartropatią (SpA).

Głos zabrali: Tomasz Pasierski, Igor Radziejewicz-Winnicki i Andrzej Dąbrowski, a projekt stanowiska Rady przedstawił Igor Radziejewicz-Winnicki.

W dyskusji Rady głos zabrali: Tomasz Pasierski, Igor Radziejewicz-Winnicki, Andrzej Dąbrowski i Małgorzata Dziedziak.

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

**Ad 6.** Analityk Agencji przedstawił prezentację o leku Bimzelx w ramach programu lekowego B.36 dot. leczenia chorych z aktywną postacią ZZSK.

Głos zabrali: Andrzej Dąbrowski, Tomasz Pasierski i Igor Radziejewicz-Winnicki, a projekt stanowiska Rady przedstawił Igor Radziejewicz-Winnicki.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Andrzej Dąbrowski, Tomasz Pasierski i Igor Radziejewicz-Winnicki.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji wskazał kluczowe kwestie dot. wniosku dla leku Bimzelx w ramach programu lekowego B.35 dot. leczenia chorych z ŁZS.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Czerniecka-Kubicka.

W dyskusji Rady głos zabrali: Andrzej Dąbrowski, Tomasz Pasierski, Anna Czerniecka-Kubicka, Katarzyna Galas, Marcin Lipowski, Małgorzata Dziedziak i Jacek Rubik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dot. leku Keytruda w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych”.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Małgorzata Dziedziak.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Małgorzata Dziedziak i Andrzej Dąbrowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” i 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Analityk Agencji omówił dane z raportu dot. leku Tepkinly w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe”.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Andrzej Dąbrowski.

Rada wysłuchiwała stanowiska eksperta, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu, który odpowiadał także na pytania Rady.

W dyskusji Rady głos zabrali: Tomasz Pasierski, Igor Radziejewicz-Winnicki, Andrzej Dąbrowski i Marcin Lipowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 10.** Analityk Agencji podsumował raport w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Adiazine i Sulfadiazina Reig Jofre we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Lipowski.

Tomasz Pasierski i Marcin Lipowski doprecyzowali treść uchwały, a prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 11.** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej gminy Borne Sulinowo w zakresie rehabilitacji.

Głos zabrali Katarzyna Galas i Tomasz Pasierski, a projekt opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji udział wzięli: Katarzyna Galas, Tomasz Pasierski i Andrzej Dąbrowski.

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

**Ad 12.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 16:05.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 32/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku  
w sprawie oceny leku Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu:  
w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych  
pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V  
(w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lupkynis (voclosporinum), kapsułki miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 0503825699927, we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Jawną nefropatią toczniową (LN, ang. lupus nephritis) stwierdza się u ~50% chorych, zwykle w ciągu 3-36 mies. od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SLE (nefropatia może być także pierwszym i jedynym objawem SLE). Nefropatia toczniowa rozwija się głównie wskutek odkładania się kompleksów immunologicznych w nerkach; może przebiegać jako przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, często z zespołem nerczycowym i/lub postępującym zmniejszeniem GFR, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek mogące prowadzić do zespołu nefrytycznego (u ~10% chorych z nefropatią toczniową), śródmiąższowe zapalenie nerek z tubulopatią mogące przebiegać pod postacią kwasicy cewkowej dalszej, często z hiperkaliemią. U 10-30% chorych z nefropatią toczniową dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego.*

*Rokowanie w toczniowym zapaleniu nerek wiąże się z klasą histopatologiczną, zaawansowaniem niewydolności nerek i nasileniem białkomoczu. Klasa 1 (zmiany minimalne) i klasa 2 (proliferacyjna mezangialna) cechują się dobrym rokowaniem długoterminowym. Od klasy 3. rokowanie znacznie się pogarsza. Zależy ono m.in. od czasu rozpoczęcia leczenia. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu*

*i wdrożeniu odpowiedniego leczenia 5-letnie przeżycie od chwili rozpoznania nefropatii toczniowej klasy IV jest wysokie i wynosi 85%. Nawet u 25% chorych z LN w ciągu 10 lat rozwija się krańcowa niewydolność nerek. U chorych z LN, u których pomimo leczenia utrzymuje się białkomocz > 1,0 g na dobę, obserwuje się powolny postęp przewlekłej choroby nerek, co w końcu doprowadza do konieczności leczenia nerkozastępczego.*

*Na podstawie badań chorych z LN w Wielkiej Brytanii, Norwegii i Danii częstość występowania LN w Europie szacuje się na około 0,4 do 0,6 na 100 000 osób, z szacunkową częstością występowania LN w tych krajach zawierającą się w zakresie od 4,4 do 14 na 100 000 osób (Eilertsen 2011, Hermansen 2016, Patel 2006). Inny przegląd, oparty na epidemiologicznej bazie danych z 2013 roku wykazał, że ogólna częstość występowania LN (na 100 000 osób) skorygowana według płci i wieku wyniosła 16,1 we Francji, 11,2 w Niemczech, 28,0 we Włoszech, 13,0 w Hiszpanii i 10,3 w Wielkiej Brytanii (Yang 2013 ab). Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących bezpośrednio populacji wnioskowanej tj. obejmującej chorych na LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V o IV/V). Grupę docelową, czyli liczbę pacjentów z LN klasy III, IV lub V w Polsce szacuje się na 2775 osób (w wariancie minimalnym 1636 osób, w maksymalnym 3912).*

*Zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych (odnaleziono 3 opracowania wytycznych): KDIGO 2024 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), EULAR 2023 (European Alliance of Associations for Rheumatology) oraz GLOSAL 2023 (Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases) w leczeniu indukcyjnym chorych z LN klasy III/IV±V podstawowymi opcjami stosowanymi w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS) w terapii immunosupresyjnej są:*

- analogii kwasu mykofenolowego (MPAA), np. mykofenolan mofetylu (MMF);*
- cyklofosfamid w niskich dawkach (L-CYC) – schemat EuroLupus;*
- MPAA i inhibitor kalcyneuryny (CNI), gdy nie stwierdzono ciężkiego upośledzenia czynności nerek (eGFR ≤45 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>);*
- MPAA / L-CYC + belimumab (BEL).*

*Woklosporyna jest inhibitorem kalcyneuryny, syntetyczną pochodną cyklosporyny, wykazującym silniejsze działanie niż cyklosporyna i korzystniejszy profil farmakokinetyczny. Leczenie nie wymaga monitorowania stężenia leku we krwi (lek wykazuje mniejsze interakcje farmakologiczne). Korzystniejszy jest również profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi inhibitorami kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus), głównie w odniesieniu do nefrotoksyczności oraz wywoływania cukrzycy polekowej.*

*W kontekście zastosowania technologii wnioskowanej – woklosporyny (VCS) wytyczne KDIGO 2024 wskazują m.in., iż w zakresie porównania terapii*

trójlekowej (VCS + GKS w zmniejszanych dawkach + standardowe dawki MMF) względem MMF + GKS (PLC) w przeprowadzonych badaniach RCT uzyskano poprawę w zakresie uzyskania odpowiedzi nerkowej głównie ze względu na wpływ na redukcję białkomoczu. Wskazano również na podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Przy czym wykazania nadal wymaga długoterminowy efekt schematów immunosupresyjnych zawierających CNI na zachowanie funkcji i wydolności nerek.

Natomiast wg wytycznych EULAR 2023 leczenie pierwszego wyboru u chorych z aktywnym proliferacyjnym LN stanowi L-CYC lub MMF w skojarzeniu z GKS. Należy też rozważyć leczenie belimumabem w skojarzeniu z L-CYC lub MMF lub leczenie CNI, zwłaszcza VCS lub TAC w skojarzeniu z MMF. Ostateczna decyzja o leczeniu powinna zależeć od indywidualnej charakterystyki pacjenta (w tym klasy histologicznej, wyjściowego poziomu GFR i białkomoczu), obecności objawów pozanerkowych, chorób współistniejących, ryzyka toksyczności, dostępu do leków oraz od kosztów i preferencji pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi GHOSAL 2023 u pacjentów z LN klasy III/IV±V, u których nie udało się osiągnąć redukcji białkomoczu o co najmniej 25% po 2–3 miesiącach leczenia GKS + MPAA lub na końcu cyklu leczenia cyklofosfamidem, sugeruje się dodanie belimumabu (zwłaszcza jeśli utrzymuje się aktywność immunologiczna) lub CNI (zwłaszcza jeśli utrzymuje się znaczny białkomocz). Stosowanie indukcyjnej potrójnej terapii immunosupresyjnej GKS + MPAA + CNI zalecane jest u pacjentów z białkomoczem >3 g/24h lub całkowitym zespołem nerczycowym, przy eGFR  $\geq 45$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji MPAA lub potrzeby redukcji dawki GKS. W wytycznych GHOSAL 2023, schemat CNI + GKS +/- MPAA w zależności od poziomu białkomoczu wymieniany jest jako zalecany w leczeniu indukcyjnym w toczniowym zapaleniu nerek klasy V (nefropatia błoniasta).

W leczeniu podtrzymującym zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki GKS ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa ich długotrwałego stosowania.

W wytycznych KDIGO 2024 wskazuje się, że po zakończeniu leczenia indukcyjnego preferowane jest rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą analogiem kwasu mykofenolowego. Przy czym, u pacjentów leczonych w ramach leczenia indukcyjnego potrójnymi schematami immunosupresyjnymi, obejmującymi belimumab lub CNI (w tym VCS) jako dodatek do standardowej terapii immunosupresyjnej, można kontynuować leczenie potrójnym schematem immunosupresyjnym jako leczenie podtrzymujące. Terapię AZA można rozważyć w szczególnych przypadkach, np. u chorych z nietolerancją lub brakiem dostępu do MMF lub u chorych rozważających ciężę. Według wytycznych EULAR 2023 u chorych leczonych początkowo MMF w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem lub CNI należy kontynuować stosowanie tych leków, natomiast

AZA lub MMF powinny zastąpić CYC u chorych początkowo leczonych CYC w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem.

W oparciu o analizę wytycznych klinicznych, wykaz leków refundowanych oraz opinie ekspertów klinicznych jako komparatory w analizach wnioskodawcy przyjęto mykofenolan mofetylu (MMF); cyklofosfamid w małej dawce (L-CYC); cyklofosfamid w dużej dawce (H-CYC) oraz takrolimus w skojarzeniu z MMF (TAC + MMF). Wszystkie powyższe terapia stosowane są w skojarzeniu ze sterydami.

Woklosporyna (Lupkynis) zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosowana jest w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową (ang. lupus nephritis, LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Tego wskazania dotyczy wnioszek refundacyjny.

Produkt leczniczy Lupkynis nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Lupkynis w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów na poziomie odpłatności ryczałtowej. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

#### Dowody naukowe

Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VCS + MMF i steroidów (GSK) vs PLC + MMF i GSK: AURA-LV, AURORA 1 oraz AURORA 2. W zakresie pozostałych uwzględnionych komparatorów tj. H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF nie zidentyfikowano badań z porównaniami bezpośrednimi. Ponadto do analizy włączono 4 opracowania wtórne. Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniach oceniano całkowitą i częściową odpowiedź nerek. Wykazano IS przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie CRR w 24. tyg. leczenia oraz na koniec okresu obserwacji w badaniach AURA-LV (48. tyg.) i AURORA 1 (52. tyg.).

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy i wnioskami z raportu analityków zastosowanie woklosporyny (VCS) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w miejsce uwzględnionych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze.



*Koszty refundacji w kolejnych latach są trudne do oszacowania ze względu na możliwość pojawienia się leków odtwórczych oraz refundacji innych technologii medycznych w leczeniu tej grupy pacjentów.*

**Główne argumenty decyzji:**

- *brak udowodnionej przewagi skuteczności nad TAC w badaniach bezpośrednich;*
- *istotne ograniczenia analizy klinicznej;*
- *negatywne rekomendacje niektórych Agencji HTA.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.1.2024; „Wniosek o objęcie refundacją leku Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V); data ukończenia 11 kwietnia 2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 33/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku  
w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) we wskazaniu „Leczenie  
chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” u dzieci  
w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

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

- *Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN: 05909991341435;*

- *Dupixent (dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 1,14 ml, GTIN: 05909991404741, w ramach programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą. Powinna być ona co najmniej na poziomie już obowiązujących decyzji refundacyjnych we wskazaniach dla innych populacji.*

*Rada zgłasza następującą uwagę do projektu programu lekowego: doprecyzowanie zapisu:*

*W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym.*

## Uzasadnienie

### Problem decyzyjny

*Atopowe zapalenie skóry (AZS, wyprysk atopowy) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, przebiegającą z intensywnym świądem, rozpoznawaną zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych. Choroba pojawia się zwykle we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie. W chorobie można zaobserwować okresy zaostrzeń i remisji. Główne objawy to świąd i suchość skóry, rumień, zmiany zapalne wypryskowe, natomiast w fazie przewlekłej występuje pogrubienie i złuszczenie naskórka. Zmiany najczęściej obserwuje się w okolicach zgięć łokciowych i kolanowych, w obrębie skóry twarzy i szyi, ale*

mogą też obejmować skórę całego ciała (erythrodermia). Podstawą leczenia i profilaktyki atopowego zapalenia skóry jest przywracanie zaburzonych funkcji bariery naskórkowej za pomocą indywidualnie dobranych emolientów. Możliwe jest również korzystanie z miejscowych leków (glikokortykosteroidów, inhibitorów kalcyneuryny) oraz leczenia systemowego i fototerapii.

Choroba ustępuje przed 5 rokiem życia u 40-80% dzieci, natomiast u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego. AZS ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter oraz towarzyszący intensywny świąd, wpływa niekorzystnie na jakość życia dziecka i jego rodziny. Choroba zakłóca codzienne funkcjonowanie: naukę, aktywność sportową, społeczną oraz sen. AZS jest uważana za pierwszy etap marszu alergicznego, po której mogą wystąpić: astma oskrzelowa (20-35% chorujących na AZS), alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych i spojówek (około 34%), a czasami alergія pokarmowa (15%).

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono 28.03.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji dupilumabu w ocenianym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych po 21.03.2023 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty: wytyczne europejskie EuroGuiDerm 2023, amerykańskie AAAAI American Academy of Allergy Asthma & Immunology /ACAAI JTF 2023 oraz niemieckie AWMF 2024. Nie odnaleziono wytycznych polskich, które dotyczyłyby dot. leczenia pacjentów z AZS w wieku poniżej 6 lat.

Wszystkie dokumenty wskazywały na zasadność stosowania dupilumabu w grupie wiekowej 0,5-5 lat u pacjentów chorujących na umiarkowaną lub ciężką postać AZS. Wytyczne wskazywały, że w tej chwili jest to jedyny biologiczny lek o działaniu systemowym, który może być stosowany u tak młodych pacjentów, jednakże wskazano że niektóre leki systemowe mogą być stosowane u dzieci off-label (m. in. cyklosporyna). Zaleca się stosowanie dupilumabu wraz z terapią podstawową (emolientami, miejscowymi GKS).

Dupilumab należy stosować jako terapię długoterminową. Należy stosować dupilumab u pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii systemowej oraz mają choroby współwystępujące: astma oskrzelowa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, świerzbiczkę guzkową lub eozynofilowe zapalenie przełyku. Do często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenia spojówek, opryszczka jamy ustnej, zaburzenia krwi i układu chłonnego: eozynofilia·zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, ból stawów, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna i zasinienie).

Dupilumab – zarejestrowany dla dzieci  $\geq 6$  miesięcy (zalecenie silne: wysoka pewność dowodów na skuteczność, średnia do niskiej pewność dowodów

na niekorzystne efekty terapii). W wieku 0,5-5 lat od 5 kg do poniżej 15 kg – 200 mg co 4 tygodnie, od 15 kg do poniżej 30 kg – 300 mg co 4 tygodnie, u części pacjentów wystąpi zapalenie spojówek (około 30% w praktyce rzeczywistej), z czego większość postaci będzie łagodna do umiarkowanej. Pacjenci ze współwystępującymi chorobami jak astma, alergicznym nieżytem nosa i spojówek oraz polipami w nosie lub eozynofilowym zapaleniem przetyku odniesie korzyści z terapii dupilumabem.

Dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację liczebności populacji docelowej. Poproszono ekspertów o odpowiedź jaki odsetek pacjentów w wieku 0,5-5 lat z postacią ciężką AZS ( $EASI \geq 20$ ) kwalifikuje się do leczenia ogólnego, prof. Maciej Kupczyk odpowiedział, że „leczenie ogólne jest sporadycznie stosowane w tej grupie wiekowej. Myślę, że z populacji ok. 20-25 tys. dzieci z tak ciężkim AZS około 1-2% stosuje terapie ogólne”. Natomiast prof. Witold Owczarek wskazał, że do leczenia ogólnego kwalifikuje się 1% lub mniej niż 1% pacjentów chorych na AZS w tym wieku.

Komparatorem dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), a więc, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego - emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Do BSC dupilumab jest dodawany, nie będzie zastępował BSC, ponieważ dupilumab jest terapią typu add-on, tj. dodawaną do BSC.

Mechanizm działania: Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I ( $IL-4R\alpha/\gamma c$ ) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II ( $IL-4R\alpha/IL-13R\alpha$ ). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry i astma. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii:

Produkt leczniczy Dupixent podlegał ocenie Agencji 4-krotnie. W 2020 roku lek uzyskał pozytywną rekomendację w zakresie stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD- 10: L20)” w populacji pacjentów dorosłych (raport nr OT.4331.11.2020). W tym samym roku uzyskał również pozytywną ocenę w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (raport nr OT.422.81.2020) we wskazaniu: atopowe zapalenie skóry w populacji leczonej dotychczas miejscowo glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny, fototerapią UVB311, leczeniem systemowym: cyklosporyną A, metotreksatem oraz doustnymi glikokortykosteroidami (Encorton, Metypred). W 2021 roku Dupixent podlegał

ocenie w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (ICD-10: L20)” (raport nr OT.4231.28.2021), otrzymując pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rady Przejrzystości. W 2022 r. uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rady Przejrzystości dot. stosowania dupilumabu w ramach PL B.124 dla dzieci w wieku 6-11 lat.

Obecny wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Dupixent (dupilumabum) w ramach nowego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” w ramach którego miałby być dostępny dla pacjentów w wieku 0,5-5 lat z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (EASI $\geq$ 20), którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego. Jest on zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym.



#### Dowody naukowe

Do dnia 13 września 2023 r. odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w populacji dzieci w wieku  $\geq$ 6 mies. do <6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego — badanie LIBERTY AD PRESCHOOL part B. W badaniu tym aż ponad  $\frac{3}{4}$  chorych miało postać ciężką choroby. Ponadto wyniki w predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią choroby dostępne są w raporcie EMA (uzupełnionych o dane wewnętrzne Wnioskodawcy w kilku przypadkach).

Analiza skuteczności wykazała istotną przewagę dupilumabu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, zarówno w przypadku pełnej populacji badania, tj. chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, jak i w subpopulacji dzieci z ciężkim AZS.

Analiza wyników badania LIBERTY AD PRESCHOOL, wykazała, że stosowanie dupilumabu w populacji dzieci w wieku  $\geq$ 6 mies. do <6 lat z umiarkowaną i ciężką postacią choroby związane jest z m.in.



Analiza bezpieczeństwa wykazała, że omawiany lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach są spójne z tymi wymienionymi w ChPL, co potwierdza dobrze znany i akceptowalny profil dupilumabu. W kontekście wykazanego w badaniu dobrego profilu

*bezpieczeństwa, który jest potwierdzony w szeregu innych badań klinicznych dla dupilumabu w AZS (w populacji dorosłych, młodzieży w wieku 12-17 lat i dzieci w wieku 6-11 lat) oraz w innych wskazaniach, istnieją mocne przesłanki do wnioskowania o bezpieczeństwie leku i jego dobrej tolerancji.*

*Dupilumab dostępny jest w Polsce od 11.2021 r. dla dorosłych chorych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry a od listopada 2022 r. również w ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży i dzieci  $\geq 6$  r.ż. (Obwieszczenie MZ). Wniosek o finansowanie dupilumabu w postaci ciężkiej u dzieci w wieku  $\geq 6$  mies. i  $< 6$  r.ż. stanowi naturalne rozszerzenie korzyści stosowania leku na młodszą populację.*

### Problem ekonomiczny

*Głównym ograniczeniem jest znacząca niepewność związana liczebnością populacji docelowej, która będzie stosować dupilumab w scenariuszu nowym.*

#### Oszacowania

*Należy przy tym zaznaczyć, że liczebność populacji przyjęta w oszacowaniach analizy wpływu na budżet jest*

*Dane epidemiologiczne oraz dane NFZ nie pozwalają zweryfikować oszacowań ekspertów, jednak dane dot. liczby pacjentów w wieku 0,5-5 lat z AZS, u których sprawozdano hospitalizacje w ramach JGP P20, J38 oraz J38 wskazują na potencjalnie populację niż założona w AWB. Terapia wiąże się z wyższymi kosztami po stronie płatnika, dlatego istotne jest utrzymanie dotychczasowego RSS.*

### Główne argumenty decyzji:

- *istniejąca już refundacja w starszych grupach wiekowych;*
- *brak zamiennika dla tej populacji;*
- *skuteczność i bezpieczeństwo terapii.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.8.2024 »Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat« data ukończenia opracowania: 12.04.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Sanofi 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. z 2023 r., poz. 826 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 54/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną abirateronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną abirateronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których:*

*a) występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/+/-) lub*

*b) nie występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/-/-), ale występują przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml,*

*w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.87.b. octan abirateronu.*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną abirateronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których wystąpił nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych.*

### Uzasadnienie

#### Problem zdrowotny

*Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.*



Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wielogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Przedmiotem opinii Rady było objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną abirateronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a zdefiniowanych przez Ministra Zdrowia jako:

„leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których:

- a) występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N+/+) lub
- b) nie występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/-/), ale występują przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml lub
- c) wystąpił nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych”.

Jednocześnie zgodnie z przedstawionym zleceniem, we wskazanych powyższej przypadkach: a) oraz b) – octan abirateronu należałoby stosować przez pierwsze 2 lata uzupełniającej terapii supresji androgenowej (ADT), zaś we wskazanym powyżej przypadku c) – octan abirateronu należałoby stosować do wystąpienia progresji choroby lub nieskuteczności leczenia.

#### Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną technologią medyczną jest terapia ADT.

#### Rekomendacje i wytyczne kliniczne:

Polskie wytyczne PTOK/PTU 2023 rekomendują skojarzenie abirateronu (ABI) i ADT po radioterapii w grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka progresji (N+; N- z co najmniej 2 cechami: T3/T4; Gleason 8-10; PSA  $\geq$  40 ng/ml).

Również NCCN 2021 zaleca skojarzenie ABI + ADT w grupie pacjentów po radioterapii (RT) z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, przy czym u pacjentów bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych nie rekomenduje skojarzenia ADT z ABI, a jako jedną z opcji wymienia samo ADT.

Należy także wskazać, że wytyczne EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG z 2024 r. w leczeniu adjuwantowym choroby pN0 i pN1 po radykalnej prostatektomii zalecają jedynie ADT ± RT, a przy wznowie terapię hormonalną, natomiast u pacjentów po leczeniu radykalnym z nowotworem M0 i wysokim ryzykiem wznowy biochemicznej zalecają enzalutamid ± ADT.

ASCO 2023 u pacjentów z biochemicznie nawrotowym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów po radykalnej prostatektomii (RP) i/lub RT zaleca stosowanie ADT, natomiast ADT w połączeniu z abirateronem i prednizolonem zalecane jest u pacjentów z niepoddanym kastracji miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów.

Ponadto pozyskano opinię eksperta, który pozytywnie ocenił leczenie octanem abirateronu dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/+). Należy przy tym zauważyć, że dwa pozostałe wskazania, których dotyczy niniejsza opinia, nie były przedmiotem analizy dokonanej przez eksperta.

#### Wyniki oceny skuteczności klinicznej:

W odnalezionych badaniach populacja pacjentów nie była w pełni zgodna z definicją populacji obejmującą proponowane wskazania pozarejestacyjne dla abirateronu. W szczególności nie odnaleziono badań uwzględniających populację pacjentów po radykalnej radioterapii i z nawrotem po prostatektomii.

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II/III badanie STAMPEDE dotyczyło porównania ABI + ADT vs ADT (±PLC) i uwzględniało m.in. populację chorych z gruczolakorakiem prostaty po radykalnej prostatektomii lub radioterapii, u których wystąpił nawrót choroby z cechami wysokiego ryzyka (z PSA  $\geq 4$  ng/ml z czasem podwojenia PSA krótszym niż 6 miesięcy lub PSA  $\geq 20$  ng/ml, z przerzutami N+ lub M+).

W grupie ABI+ADT odnotowano 184 zgony w porównaniu z 262 zgonami w grupie ADT, różnica w ocenie przeżycia całkowitego była IS (HR=0,63). Także w ocenie 3-letniego przeżycia całkowitego odnotowano różnice na korzyść ABI+ADT vs. ADT (HR= 0,63).

W całej populacji z badania odnotowano 248 przypadki niepowodzenia leczenia w grupie ABI-ADT w porównaniu z 535 niepowodzeniami leczenia w grupie otrzymującej ADT, różnica była na korzyść ABI+ADT (HR=0,29).

Należy przy tym zaznaczyć, że badanie STAMPEDE uwzględnia populację pacjentów szerszą niż wnioskowana. Jedynie 7% pacjentów otrzymujących ABI+ADT i 4% pacjentów otrzymujących ADT przeszło przed badaniem radykalną operacją lub radioterapię i wystąpił u nich nawrót choroby (z PSA  $\geq 4$  ng/ml z czasem podwojenia PSA krótszym niż 6 miesięcy lub PSA  $\geq 20$  ng/ml, z przerzutami N+ lub M+).

Randomizowane, otwarte badanie fazy II Spetsieris 2021 także dotyczyło porównania ABI + ADT vs ADT i oceniało wpływ dodania ABI do ADT na przeżycie wolne od wzrostu PSA u pacjentów z pierwotnym gruczolakorakiem prostaty po radykalnej prostatektomii i/lub radioterapii zewnętrznej z wznową biochemiczną. Mediana przeżycia wolnego od PSA wyniosła 27,0 miesięcy w grupie leczonej ABI w porównaniu z 19,9 miesiąca w grupie leczonej ADT: HR=0,64 (95%). Przy czym badanie Spetsieris 2021 również uwzględnia populację pacjentów szerszą niż wnioskowana, w tym odmiennie określa wznową biochemiczną (wznowa biochemiczna określona przez co najmniej 2 kolejne pomiary PSA ( $\geq 0,2$  ng/ml po radykalnej prostatektomii lub nadir PSA  $\geq 2$  po wyłącznie radioterapii).

#### Bezpieczeństwo stosowania:

W analizie działań niepożądanych połączonych danych z badań fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA, działania niepożądane, które stwierdzono u  $\geq 10\%$  pacjentów to: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

W badaniu STAMPEDE działania niepożądane od 3. do 5. stopnia nasilenia w całej populacji pacjentów badania wystąpiły u 47% pacjentów w grupie ABI+ADT (w tym zdarzenia niepożądane o 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 9 pacjentów: 2 przypadki zapalenia płuc, w tym posocznica, 2 przypadki udaru, duszność, infekcja dolnych dróg oddechowych, niewydolność wątroby, krwotok z płuc i infekcja klatki piersiowej) i u 33% pacjentów w grupie otrzymującej wyłącznie ADT (w tym zdarzenia o 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 3 pacjentów: 2 przypadki zawału mięśnia sercowego i odoskrzelowe zapalenie płuc).

#### Szacunkowy wpływ na budżet płatnika:

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania octanu abirateronu we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Uproszczona analiza wpływu na budżet płatnika wykazała, że roczny koszt leczenia schematem ABI+ADT jednego pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ok. 15 tys. zł natomiast koszt dwuletni: ok. 30 tys. zł.

Przy uwzględnieniu maksymalnej liczebności populacji wskazanej przez eksperta (500 pacjentów łącznie): maksymalny koszt rocznej terapii ABI+ADT w pozytywnie zaopiniowanych wskazaniach pozarejestacyjnych wyniesie ok. 7,5 mln zł, koszt dwuletniej terapii wyniesie ok. 15 mln zł.

#### Główne argumenty decyzji:

- znalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne oraz pozyskana opinia eksperta dla dwóch pierwszych wskazań;

- z pozyskanych analiz nie wynika skuteczność zastosowania octanu abirateronu u dorosłych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których nastąpił nawrót choroby po radykalnej prostatektomii. Brak jest wytycznych klinicznych, a także dowodów naukowych oceniających efektywność kliniczną stosowania ABI w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w ww. wskazaniu. Brak jest zatem pozytywnego bilansu między skutecznością, a ryzykiem stosowania ABI w powyższym wskazaniu.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: OT.422.1.15.2024; „Octan abirateronu we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”; data ukończenia 19.04.2024 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 34/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku  
w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w programie  
lekowym: Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian  
radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 1 ml, 160 mg/ml, GTIN: 05413787222452, w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu do poziomu progowego w rozumieniu art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.*

*Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.*

*W związku z faktem, iż Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną, która nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w tym samym wskazaniu klinicznym w ramach programu lekowego B.82, cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wobec powyższego warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji Rady jest osiągnięcia takiego efektu RSS, w ramach którego cena zbytu netto leku osiągnie wartość progową (nie wyższą) niż [REDACTED]*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu uzgodnionego programu lekowego.*

- 1) Rada wnosi o zmianę kryteriów kwalifikacji do programu pod postacią skrócenia czasu leczenia NLPZ do 4 tygodni (w uzgodnionym programie zaproponowano 8 tygodni). Powyższe uzasadniają wytyczne ASAS/EULAR 2022 gdzie zawarto informację, że do leczenia za pomocą biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby lub celowanego syntetycznego leku modyfikującego przebieg choroby kwalifikują się pacjenci, u których*

niepowodzeniem zakończyło się leczenie dwoma NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez łączny okres 4 tygodni.

- 2) Rada sugeruje rezygnację w uzgodnionym programie lekowym oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach. Powyższe uzasadnia treść wytycznych ASAS/EULAR 2022 wskazujących, iż zmniejszenie wartości ASDAS o  $\geq 1,1$  jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia po przynajmniej 12 tyg. leczenia jest wartością kwalifikującą pacjenta do kontynuowania terapii (nie wskazuje się na konieczność ponownej oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii).
- 3) Rada wnosi o ujednoczenie narzędzi oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie. W ramach uzgodnionego programu lekowego przyjęto, iż ocenę adekwatnej odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić wg wskaźnika BASDAI lub ASDAS. Natomiast w wytycznych ASAS/EULAR 2022 zaleca przy monitorowaniu pacjentów stosowanie skali ASDAS.
- 4) Rada jest zdania, że program powinien zawierać wymóg rozpoczynania terapii lekami biologicznymi od inhibitorów TNF-alfa.

## **Uzasadnienie**

### Problem decyzyjny

Bimekizumab aktualnie nie jest refundowany w ramach programu lekowego B.82. Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8). W aktualnym kształcie programu refundacją ze środków publicznych objęte są inhibitory TNF-alfa: etanercept i certolizumab pegol oraz inhibitory interleukiny 17: sekukinumab i iksekizumab oraz inhibitor kinaz janusowych – upadacytynib. Przedmiotem wniosku jest dodanie bimekizumabu jako 6. technologii lekowej do programu lekowego B.82. Zgodnie z CHPL lek jest wskazany m.in. do stosowania u dorosłych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (NMR), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/ $\kappa$ , które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC.

### Dowody naukowe

Wniosek refundacyjny dla bimekizumabu dotyczy pełnego zakresu wskazań wymienionych w Programie lekowym B.82, tym samym obejmując także chorych

z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej. Jest to zgodne ze Stanowiskiem PTR 2022 w którym podkreślono, że „Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgnistych czy palców”. Należy podkreślić, że wyniki badań odnoszących się do określonych podtypów spondyloartropatii mogą być więc ekstrapolowane na całą grupę.

Wnioskodawca przedstawił metaanalizę sieciową [NMA 2024], gdzie pośrednio porównywano bimekizumab z komparatorami.

W przypadku większości punktów końcowych w populacji chorych objętych programem lekowym B.82. wykazano brak różnic między bimekizumabem a komparatorami w analizie przeprowadzonej za pomocą preferowanego modelu efektów stałych.

Wyniki NMA w populacji chorych nieleczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby wskazywały na:

- istotnie statystyczną przewagę bimekizumabu vs etanercept w odniesieniu do jakości życia u chorych ze spondyloartropatią w skalach ASQoL oraz BASFI;
- istotnie statystyczną przewagę bimekizumabu vs iksekizumab w odniesieniu do skali BASDAI i nocnego bólu kręgosłupa (NSP);
- istotnie statystyczną przewagę certolizumabu pegol vs bimekizumab w odniesieniu do ASAS40 oraz ASDAS-ID.

W przypadku pozostałych punktów końcowych, a także dla wszystkich analiz bimekizumabu vs sekukinumab, wykazano brak różnic istotnych statystycznie.

Bezpieczeństwo bimekizumabu i komparatorów w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych w połączonej populacji chorych z nr-axSpA i ZZSK oceniono jako porównywalne. Wartości OR obliczone dla porównań bimekizumabu oraz komparatorów były zbliżone. Nie stwierdzono przewagi żadnej z analizowanych interwencji.

W wyniku przeprowadzonych oszacowań nie stwierdzono (zgodnie z założeniem techniki analizy minimalizacji kosztów) wzrostu długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnym horyzoncie modelowania.

### Problem ekonomiczny

Wielkość populacji docelowej (pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego) szacuje się na: 1 453 osób (min. 1 278; max. 1 637) w pierwszym roku obowiązywania decyzji oraz 1 683 (min. 1 428; max. 1 950)

w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej. Wniosek dotyczy wprowadzenia kolejnej technologii lekowej do istniejącego programu lekowego. Kryteria włączenia, a zatem wielkości leczonej populacji pozostaną niezmiennie w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Bimzelx we wnioskowanym wskazaniu.

Wyniki analizy Agencji wskazują, że objęcie refundacją leku Bimzelx w modelu proponowanym przez Wnioskodawcę spowoduje

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych może mieć grupa leków, od których udziały przejmie bimekizumab.

Proponowane poszerzenie programu lekowego polegać ma na dodaniu kolejnej opcji terapeutycznej leku o takim samym mechanizmie działania jak leki już objęte refundacją (kolejny inhibitor interleukiny-17 o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie), przy czym wnioskodawca nie przedstawił badań typu RCT wykazujących przewagę bimekizumabu w porównaniu do obecnie refundowanych technologii. Tym samym należy stwierdzić, iż zachodzą okoliczności określone w art. 13 ust.3 ustawy o refundacji, tzn. warunkiem objęcia refundacją leku jest takie skalkulowanie ceny zbytu netto leku, 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.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy stwierdzono następujące dożywotnie różnice w koszcie dla porównania bimekizumab vs:

- etanercept: [redacted]
- certolizumab pegol: [redacted]
- sekukinumab: [redacted]
- iksekizumab: [redacted]
- upadacytynib: [redacted]

Na tej podstawie oszacowano progową cenę zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy - [redacted]. (względem etanerceptu).

Główne argumenty decyzji:



- *zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo do dotychczas refundowanych leków biologicznych;*
- *równość podmiotów gospodarczych.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.5.2024 „Bimzelx (bimekizumab) w programie lekowym: Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”; data ukończenia opracowania: 11 kwietnia 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy VEDIM 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 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** VEDIM Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 35/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku  
w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu  
lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zesztywniającego  
zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1, ml, GTIN: 05413787222452; w ramach programu lekowego B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu do poziomu progowego w rozumieniu art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.*

*Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.*

*W związku z faktem, iż Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną, która nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w tym samym wskazaniu klinicznym w ramach programu lekowego B.36, cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wobec powyższego warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji Rady jest osiągnięcie takiego efektu RSS, w ramach którego cena zbytu netto leku osiągnie wartość progową (nie wyższą) niż*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego.*

- 1) Rada wnosi o zmianę kryteriów kwalifikacji do programu pod postacią skrócenia czasu leczenia NLPZ do 4 tygodni (w uzgodnionym programie zaproponowano 8 tygodni). Powyższe uzasadniają wytyczne ASAS/EULAR 2022 gdzie zawarto informację, że do leczenia za pomocą biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby lub celowanego syntetycznego leku modyfikującego przebieg choroby kwalifikują się pacjenci, u których*

niepowodzeniem zakończyło się leczenie dwoma NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez łączny okres 4 tygodni.

- 2) Rada sugeruje rezygnację w uzgodnionym programie lekowym oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach. Powyższe uzasadnia treść wytycznych ASAS/EULAR 2022 wskazujących, iż zmniejszenie wartości ASDAS o  $\geq 1,1$  jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia po przynajmniej 12 tyg. leczenia jest wartością kwalifikującą pacjenta do kontynuowania terapii (nie wskazuje się na konieczność ponownej oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii).
- 3) Rada wnosi o ujednoczenie narzędzi oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie. W ramach uzgodnionego programu lekowego przyjęto, iż ocenę adekwatnej odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić wg wskaźnika BASDAI lub ASDAS. Natomiast w wytycznych ASAS/EULAR 2022 zaleca przy monitorowaniu pacjentów stosowanie skali ASDAS.
- 4) Rada jest zdania, że program powinien zawierać wymóg rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi od inhibitorów TNF-alfa.

## Uzasadnienie

### Problem decyzyjny

Bimekizumab aktualnie nie jest refundowany w ramach programu lekowego B.36. „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”. W aktualnym kształcie programu refundacją ze środków publicznych objęte są inhibitory TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab oraz inhibitory interleukiny 17: sekukinumab i iksekizumab oraz inhibitory kinaz janusowych – upadacytynib i tofacytynib. Przedmiotem wniosku jest dodanie bimekizumabu jako 10. technologii lekowej do programu lekowego B36.

Zgodnie z ChPL lek jest wskazany m.in. w leczeniu dorosłych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej (poszerzenie wskazań ChPL decyzją Komisji Europejskiej z dnia 05.06.2023 r.).

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/k, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC.

### Dowody naukowe

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu z komparatorami: adalimumabem, certolizumabem pegolem, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem,

sekukinumabem, iksekizumabem, upadacytynibem lub tofacytynibem w populacji docelowej. Dlatego też, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, porównawcza ocena bimekizumabu względem komparatorów została dokonana na podstawie porównania pośredniego opartego na niepublikowanej metaanalizie sieciowej otrzymanej od Wnioskodawcy, którą przeprowadzono w oparciu o wysokiej jakości badania randomizowane.

Analiza skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii nie wykazuje istotnych różnic względem pozostałych technologii objętych programem lekowym B.36. Bimekizumab nie wykazuje istotnych różnic w zakresie skuteczności względem sekukinumabu lub iksekizumabu. Jedynie w subpopulacji chorych w większości niestosujących uprzednio biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby w przypadku punktu związanego z częściową remisją wg kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Spondyloartropatii ASAS-PR i oceną stanu zdrowia w obszarze komponentu fizycznego SF-36 PCS wykazano przewagę bimekizumabu nad sekukinumabem oraz w subpopulacji nieleczonej wcześniej biologicznym lekiem modyfikującym przebieg choroby wykazano przewagę bimekizumabu nad sekukinumabem w przypadku SF-36 PCS.

Podobnie bimekizumab w porównaniu z inhibitorami JAK objętymi programem lekowym nie wykazuje znamienych różnic. W przypadku analizy dla chorych w większości niestosujących uprzednio biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby, wykazano, że tofacytynib jest istotnie skuteczniejszy niż bimekizumab w przypadku oceny ruchomości stawów BASMI.

W porównaniu z inhibitorami TNF-alfa dla większości punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. W przypadku wyniku oceny stanu zdrowia w obszarze komponentu fizycznego SF-36 wykazano istotnie większą skuteczność bimekizumabu niż adalimumabu w populacji chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi. W subpopulacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne dla większości punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Jedynie przy porównaniu bimekizumabu i certolizumabu wykazano znamienne statystycznie różnice w przypadku jakości życia i oceny stanu zdrowia w obszarze komponentu fizycznego SF-36, na korzyść certolizumabu. W przypadku wyników dla punktów końcowych dot. aktywności zapalnej choroby i oceny funkcjonowania, odpowiednio BASDAI50 i BASFI, wykazano dla etanerceptu istotnie wyższą skuteczność niż dla bimekizumabu u chorych w większości niestosujących uprzednio leków biologicznych.

W ocenie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bimzelx wykazano zbliżone wyniki jak w przypadku komparatorów pod względem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, przerwania z powodu zdarzeń niepożądanych i SAE, przy podobnym odsetku chorych, u których wystąpiły te zdarzenia w ramach ocenianych terapii.

### Problem ekonomiczny

Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących realizacji programu lekowego B.36. populacja chorych leczona w latach 2021, 2022 i 2023 wynosiła odpowiednio 4 592; 5 539 i 5 857 pacjentów.

Wg danych NFZ cena efektywna obecnie finansowanej ze środków publicznych prezentacji leku Bimzelx w PL B.47 (w ramach programu B.47 finansowana jest inna prezentacja leku Bimzelx niż wnioskowana - roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml 2 wstrzykiwacze 1 ml GTIN: 05413787220618) wynosi [redacted] PLN/mg (cena maksymalna wynikająca z umowy podziału ryzyka to [redacted] PLN). Na podstawie powyższego należy wskazać, iż zaproponowana cena leku Bimzelx z uwzględnieniem zaproponowanego RSS jest wyższa niż obecnie finansowanego w ramach PL B.47 produktu leczniczego Bimzelx.

Zgodnie z zaproponowanym RSS Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający lek Bimzelx w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.; zwanej dalej „Ustawą o świadczeniach”), celem realizacji programu lekowego B.36 Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”, zwanego dalej „Programem lekowym”, nabędzie go w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż [redacted].

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Bimzelx (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z RSS wyniosą [redacted] PLN i [redacted] mln PLN, natomiast w wariantcie bez RSS odpowiednio [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN.

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie bimekizumabu w miejsce obecnych w programie technologii lekowych jest (odpowiednio) w porównaniu z:

- 1) adalimumabem droższe o [redacted]
- 2) certolizumabem pegol droższe o [redacted]
- 3) etanerceptem droższe o [redacted]
- 4) golimumabem tańsze o [redacted]
- 5) infliksymabem droższe o [redacted]
- 6) sekukinumabem droższe o [redacted]
- 7) iksekizumabem droższe o [redacted]
- 8) upadacytynibem droższe o [redacted]
- 9) tofacytynibem droższe o [redacted]

*Proponowane poszerzenie programu lekowego polegać ma na dodaniu kolejnej opcji terapeutycznej, leku o takim samym mechanizmie działania jak leki już objęte refundacją (kolejny inhibitor interleukiny-17 o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie), przy czym wnioskodawca nie przedstawił badań typu RCT wykazujących przewagę bimekizumabu w porównaniu do obecnie refundowanych technologii. Tym samym należy stwierdzić, iż zachodzą okoliczności określone w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tzn. warunkiem objęcia refundacją leku jest takie skalkulowanie ceny zbytu netto leku, 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. Zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji obliczono wartość progową w oparciu o koszt stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania na [REDACTED].*

#### Główne argumenty decyzji

- *zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo do dotychczas refundowanych leków biologicznych;*
- *równość podmiotów gospodarczych.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.4.2024 »Wniosek o objęcie refundacją leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)»« data ukończenia opracowania: 10 kwietnia 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (VEDIM 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), 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 2023 r., poz. 826 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** VEDIM Sp. z o.o.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 36/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku  
w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu  
lekowego „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów  
(ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

*Rada Przejrzystości uznaje zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN 05413787222452, w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania bardziej korzystnego instrumentu dzielenia ryzyka. W związku z faktem, iż Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną, która nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w tym samym wskazaniu klinicznym w ramach programu lekowego B.35, cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wobec powyższego warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji Rady jest osiągnięcie takiego efektu RSS, w ramach którego cena zbytu netto leku osiągnie wartość progową (nie wyższą) niż*

*Rada Przejrzystości na podstawie przygotowanego raportu przez AOTMiT dostrzegła, że zaproponowana cena hurtowa brutto leku Bimzelx za wstrzykiwacz*

*Stąd Rada Przejrzystości zgłasza równocześnie uwagi do propozycji instrumentu dzielenia*

ryzyka, aby zaproponowana cena hurtowa brutto została utrzymana jak w wypadku leczenia chorych z łuszczycą plackowatą.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego.

Rada wnosi o zmianę kryteriów kwalifikacji do programu pod postacią skrócenia czasu leczenia z wykorzystaniem dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych „przez co najmniej 4 tygodnie” na „przez co najmniej 2 tygodnie”. Zapis ten wynika z aktualnych rekomendacji EULAR.

## Uzasadnienie

### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 05.02.2024 r., Minister Zdrowia na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), przekazał wniosek nr R231024291 o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Bimzelx, Bimekizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1, ml, GTIN: 05413787222452 w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u osób dorosłych, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja jednego lub kilku leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Produkt jest dopuszczony do obrotu na podstawie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z dnia 20 sierpnia 2021 roku.

Produkt leczniczy Bimzelx nie był do tej pory przedmiotem oceny Rady Przejrzystości w omawianym wskazaniu. Bimzelx był oceniany jedynie w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. W dn. 13 września 2022 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dla objęcia refundacją produktu Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618 w ww. wskazaniu, sygnalizując jednocześnie, że finansowanie danej technologii byłoby możliwe pod warunkiem ograniczenia populacji leczonej do ciężkiej postaci choroby oraz pod warunkiem właściwego instrumentu dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS) zapewniającego konkurencyjność kosztową w stosunku do leków stosowanych w ciężkiej postaci choroby. Rekomendacja ta była zbieżna ze stanowiskiem Rady Przejrzystości z dn. 12 września 2022 r.

Zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano cztery odpowiedzi, w których odniesiono się do zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii oraz liczebności wnioskowanej populacji.

### Dowody naukowe

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. psoriatic arthritis, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniastych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby. Choroba ta występuje u 10-40% chorych na łuszczycę.

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/κ, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Zwiększone stężenia IL-17A i IL-17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej. IL-17A i IL-17F współdziałają i (lub) wykazują synergję z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. IL-17F jest produkowana w znacznej ilości przez komórki odporności wrodzonej. Produkcja ta może być niezależna od IL-23. Bimekizumab hamuje działanie tych cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry i znacznym spadkiem miejscowego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a w efekcie złagodzeniem przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową. W modelach in vitro wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą, produkcję cytokin, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.

Komparatorami dla bimekizumabu (BIM) w zdefiniowanej populacji docelowej są terapie obecnie stosowane w programie lekowym B.35, tj. adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF), iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK), tofacytynib (TOF), upadacytynib (UPA), ryzankizumab (RIS), guselkumab (GUS).

Ze względu na zapisy w programie lekowym, Rada Przejrzystości wzięła pod uwagę fragmenty wytycznych dotyczące leczenia po niepowodzeniu (lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania) terapii opartych o niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS) i klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD). W wyniku czego w pierwszej kolejności stosowane są głównie biologiczne DMARD (bDMARD),

tj. w przypadku choroby obwodowej lub zapalenia przyczepów ścięgnistych – głównie inhibitory TNF i IL-12/23 lub IL-17, a w chorobie związanej z dominującymi objawami osiowymi – inhibitory TNF, IL-17 oraz JAKi. W wytycznych nie ma informacji dotyczących stosowania bimekizumabu, natomiast ww. wytyczne wymieniają inhibitory IL-17, do których należą bimekizumab, sekukinumab, iksekizumab. Dodatkowo, najnowsze wytyczne EULAR 2024 wskazują, że wybór sposobu leczenia powinien odzwierciedlać objawy inne niż mięśniowo-szkieletowe związane z ŁZS; jak np. przy klinicznie istotnym zajęciu skóry w pierwszej kolejności należy rozważyć inhibitory IL-17A, IL-17A/F (do tej grupy należy bimekizumab), IL-23 lub IL-12/23.

Reasumując, wszystkie wytyczne wskazują na konieczność uwzględnienia współistniejących chorób oraz stanu pacjenta podczas dobierania terapii. W przypadku niepowodzenia (lub przeciwwskazań do stosowania) NLPZ lub cDMARD należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi.

Rada Przejrzystości zapoznała się z oceną wiarygodności oraz jakości metodologicznej badań BE ACTIVE, BE COMPLETE oraz BE OPTIMAL dokonaną przez Wnioskodawcę zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane (ver. 6.4). Jednak Rada Przejrzystości po zapoznaniu się z przedłożonymi do oceny wynikami zwróciła uwagę na ograniczenia przedstawionej analizy klinicznej Wnioskodawcy, tj. brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami. W ramach porównania bezpośredniego uwzględniono badania z grupą kontrolną leczoną placebo (PLC), jak również w jednym z badań (BE OPTIMAL) odniesiono się do aktywnej referencji – adalimumabu (ADA). Należy podkreślić, że ww. badanie BE OPTIMAL nie zostało zaprojektowane w kierunku testowania hipotezy wyższości (superiority) lub nie mniejszej skuteczności (non-inferiority) bimekizumabu w porównaniu z adalimumabem. Dodatkowo, co podkreśla również Wnioskodawca, populacja uwzględniona w badaniach jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do proponowanego projektu programu lekowego.

W ramach porównania bimekizumabu z wybranymi komparatorami wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej (NMA), które wskazywały na istotnie statystyczną wyższą skuteczność BIM w zakresie odpowiedzi ACR50 nad GUS i RIS w populacji nieleczonych wcześniej b/tsDMARDs, natomiast w przypadku chorych stosujących wcześniej TNFi odnotowano wyższą skuteczność niż terapia TOF czy SEK. Jednak należy podkreślić, że tego rodzaju porównania są obarczone niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z metodyki porównania oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Badania uwzględnione we wspomnianej NMA

wnioskodawcy umożliwiają jedynie porównanie skuteczności badanych produktów lekowych do 24 tyg. okresu obserwacji.

Ponadto, Rada Przejrzystości wzięła pod rozwagę istotę, że stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej u pacjentów z ŁZS. Dlatego też nie wolno rozpoczynać leczenia bimekizumabem u osób z czynnymi zakażeniami lub należy zachować ostrożność przy rozważaniu leczenia bimekizumabem w przewlekłych/nawracających zakażeniach. Nie zaleca się stosowania bimekizumabem u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, zapaleniem błony naczyniowej oka, czynną gruźlicą oraz w okresie ciąży.

Dodatkowo Rada Przejrzystości poddała analizie wytyczne refundacyjne na podstawie odnalezionych przez AOTMiT czterech publikacji, gdzie trzy z nich dotyczą pozytywnego stanowiska w zakresie refundacji bimekizumabu dla osób dorosłych z aktywnym ŁZS po niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na wcześniejsze leczenie DMARD / biologiczne DMARD (NICE 2023, SMC 2023, G-BA 2023). Jednak niemieckie G-BA 2023 wskazuje na brak udowodnionej korzyści w zakresie porównania bimekizumabu z adalimumabem. Irlandzka agencja HTA sugeruje natomiast by nie uwzględniać bimekizumabu w ramach refundacji po przyjętej cenie (NCPE 2023).

### Problem ekonomiczny

Dane z bazy SWIAD wskazują, że w 2022 roku największa liczba pacjentów stosowała adalimumab (1397 osób) oraz sekukinumab (1206 osób). Dane z bazy SWIAD są spójne z danymi ze statystyk NFZ i informacjami przedstawionymi w analizach Wnioskodawcy.

Eksperti kliniczni w przedstawionej opinii wskazali, że wnioskowana technologia (bimekizumab) w wyniku refundacji mogłaby być stosowana od ok. 2% do nawet 15% populacji w ramach programu lekowego dot. leczenia ŁZS (zgodnie z ChPL). Konsultant w dziedzinie dermatologii i wenerologii szacuje, że byłoby to ok. 180 pacjentów w pierwszym roku refundacji i blisko 400 chorych w drugim roku refundacji.

Ponadto, eksperci podkreślili, że refundacja bimekizumabu byłaby szczególnie istotna dla pacjentów z aktywnym ŁZS w 1. i 2. linii leczenia poza chorymi z aktywną współistniejącą nieswoistą chorobą jelit (IBD) i aktywnym/nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka. Ponadto, eksperci wskazali, że największy udział w terapii pacjentów z aktywną postacią ŁZS mają obecnie inhibitory TNF-alfa (np. adalimumab) oraz inhibitory IL-17 (tj. sekukinumab i iksekizumab). Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii dodał, że w wyniku refundacji bimekizumabu, odsetek pacjentów

objęty aktualnie refundowaną terapią sekukinumabem i iksekizumabem zmniejszy się odpowiednio o ok. 7% i ok. 2%.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównując stosowanie bimekizumabu z pozostałymi lekami dostępnymi w ramach programu leczenia ŁZS. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszty zastosowania bimekizumabu, bez uwzględniania RSS, są większe od kosztów pozostałych leków dostępnych w programie leczenia ŁZS.

Rada Przejrzystości uznała, że z uwagi na nieprawidłową technikę analityczną oraz nieprawidłową strukturę i założenia modelu, analiza Wnioskodawcy nie odpowiada ocenianemu problemowi decyzyjnemu, a jej wyniki nie mogą być wykorzystane do oceny wnioskowanej technologii.

Najtańszym komparatorem jest zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy adalimumab. Jednak Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio wyższości bimekizumabu nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Na podstawie raportu AOTMiT, Rada Przejrzystości uznała, że cena zbytu netto ocenianego opakowania leku Bimzelx spełniająca wymagania ww. artykułu została przeszacowana przez Wnioskodawcę ze względu na nieprawidłową technikę i założenia modelu Wnioskodawcy.

#### Główne argumenty decyzji:

- zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo do dotychczas refundowanych leków biologicznych;
- równość podmiotów gospodarczych;
- najnowsze wytyczne EULAR 2024.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.6.2024 »Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)»« data ukończenia opracowania 10.04.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (VEDIM 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), 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 2023 r., poz. 826 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** VEDIM Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 37/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku  
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach  
programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub  
błon śluzowych (ICD-10: C43)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126, w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*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 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:*

- *Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126, w ramach programu lekowego: B.59 "Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)".*

*Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.*

*Czerniak jest rodzajem raka skóry wywodzącym się z produkujących pigment melanocytów, które znajdują się pomiędzy zewnętrzną warstwą skóry (naskórkiem), a warstwą znajdującą się pod nią (skórą właściwą). Melanocyty produkują melaninę, pigment, który pomaga chronić skórę przed uszkodzeniami spowodowanymi promieniowaniem UV pochodzącym ze słońca.*

*Wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania czerniaka:*

- *Stopień 0 – tak zwany carcinoma in situ, czyli postać nieprzekraczająca naskórka i nienaciekająca;*



- *Stopień I – w tym stadium nie są zajęte węzły chłonne, nie ma przerzutów, a guz, jeśli jest owrzodzony, nie przekracza 1 mm grubości, zaś jeśli owrzodzenie nie występuje, wówczas nie przekracza 2 mm;*
- *Stopień II – również w tym stopniu czerniak występuje tylko miejscowo. Stopień jest podzielony na 3 podstopnie (A, B, C), w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej;*
- *Stopień III – w tym stadium występują już przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Istotne jest określenie ich liczby oraz rodzaju nacieku. Mogą występować tak zwane mikroprzerzuty, czyli stwierdzone pod mikroskopem naciekanie węzła odbierającego chłonkę bezpośrednio z danego regionu, lub mogą być zajęte całe węzły, co stwierdza się w badaniu klinicznym;*
- *Stopień IV – najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach, takich jak płuca czy wątroba.*
- *Ocena obejmuje rozszerzenie obecnie refundowanego zakresu terapii adjuwantowej czerniaka (stadium III i IV) o chorych w stadium zaawansowania czerniaka IIB-IIC po całkowitej resekcji.*

#### Dowody naukowe

*Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (KEYNOTE-716), porównujące PEMBR stosowany w ramach terapii adjuwantowej z PLC.*

*Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej i opracowań wtórnych dla ocenianej technologii medycznej.*

*Wyniki analizy z badania KEYNOTE-716 przedstawione w publikacjach pełno tekstowych, wykazują na występowanie IS różnicy na korzyść PEMBR względem PLC dla punktów końcowych:*

- *przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS): HR (95%CI) = 0,62 (0,49; 0,79);*
- *przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS): HR (95%CI) = 0,59 (0,44; 0,79).*

*W ramach analizy RFS dla poszczególnych punktów czasowych, odsetek pacjentów bez nawrotu choroby był zawsze wyższy w grupie PEMBR względem grupy PLC i różnice wynosiły od 2,2% w 6 miesiącu do 12,8% w 36 miesiącu.*

*W ramach analizy wydzielonych subpopulacji z badania KEYNOTE-716 dla punktu końcowego RFS, dla porównania PEMBR vs. PLC wykazano IS różnice na korzyść PEMBR dla następujących grup: pacjenci w stadium T3b, T4a i T4b, w wieku <65 i ≥65 lat, mężczyźni i kobiety, rasa biała, ECOG 0, populacja nie z USA. Brak IS różnic wykazano dla następującej grupy: populacja z USA. W publikacji Schadendorf 2024 przedstawiono wyniki dla innych wydzielonych subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-716, obejmujących: podtyp czerniaka (guzkowy,*

nie guzkowy), grubość zmiany ( $\leq 4$  mm,  $>4$  mm), występowanie owrzodzenia, indeks mitozy, brak limfocytów naciekających guz. Dla większości ocenianych subpopulacji z tej publikacji, wykazano zachodzenie IS różnic na korzyść PEMBR, z wyjątkiem: pacjentów z czerniakiem nie guzkowym, bez owrzodzenia, bez limfocytów naciekających guz.

W ramach analizy DMFS dla poszczególnych punktów czasowych, odsetek pacjentów bez nawrotu choroby był zawsze wyższy w grupie PEMBR względem grupy PLC i różnice wynosiły od 2,4% w 6 miesiącu do 9,7% w 36 miesiącu.

W ramach analizy wydzielonych subpopulacji z badania KEYNOTE-716 dla punktu końcowego DMFS, dla porównania PEMBR vs. PLC wykazano IS różnice na korzyść PEMBR dla następujących grup: pacjenci w stadium T4a i T4b, w wieku  $<65$  i  $\geq 65$  lat, mężczyźni, rasa biała, ECOG 0, populacja nie z USA. Brak IS różnic wykazano dla następujących grup: pacjenci w stadium T3b, kobiety, populacja z USA. W publikacji Schadendorf 2024 przedstawiono wyniki dla innych wydzielonych subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-716, obejmujących: podtyp czerniaka (guzkowy, nie guzkowy), grubość zmiany ( $\leq 4$  mm,  $>4$  mm), występowanie owrzodzenia, indeks mitozy, brak limfocytów naciekających guz. Różnic IS na korzyść PEMBR dla DMFS nie wykazano dla następujących subpopulacji z tej publikacji: pacjentów z czerniakiem nie guzkowym, guz o grubości  $\leq 4$  mm, bez owrzodzenia, indeks mitozy  $<5$ , bez limfocytów naciekających guz.

Wyniki oceny jakości życia z badania KEYNOTE-716 dotyczyły mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,9 miesiąca (zakres 8-33 miesiące, data odcięcia danych 21 czerwca 2021 r.). Jakość życia pacjentów oceniono za pomocą kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS. W analizie jakości życia uwzględniono 969 pacjentów: 483 z grupy PEMBR i 486 z grupy PLC.

Uzyskane w obu kwestionariuszach wyniki były stabilne, nie wykazano klinicznie istotnych spadków w 48 tyg. względem wartości początkowych. Wyjątek stanowi globalna ocena stanu zdrowia według EORTC QLQ-C30 i wynik w skali EQ-5D-5L VAS, w przypadku których wykazano nieznaczne, ale istotne statystycznie pogorszenie oceny stanu zdrowia w ramieniu PEMBR. Należy jednak zwrócić uwagę, iż uzyskane różnice w LSM pomiędzy ramionami wynosiły poniżej 10 punktów (dla EORTC QLQ-C30 GHS/QoL) i poniżej 7 punktów (dla EQ-5D-5L VAS), w związku z czym były nieistotne klinicznie.

#### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu KEYNOTE-716 zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AE) oceniono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo, tj. u 969 pacjentów (483 w ramieniu PEMBR i 486 w ramieniu PLC).

Zdarzenia niepożądane powiązane z terapią (ang. treatment-related adverse events, TRAEs) wystąpiły u 82,6% pacjentów w ramieniu PEMBR (w 3/4 stopniu nasilenia u 17,2%) oraz u 63,3% pacjentów w ramieniu PLC (w 3/4 stopniu nasilenia u 5,1%). TRAEs prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u odpowiednio 15,2% i 2,5% pacjentów w ramieniu PEMBR i PLC. W badaniu nie raportowano śmierci z powodu TRAEs. Immunologiczne zdarzenia niepożądane oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w ramieniu PEMBR u 37,9% pacjentów (w 3/4 stopniu nasilenia u 11,0%), a w ramieniu PLC u 9,5% pacjentów (w 3/4 stopniu nasilenia u 1,2%). Spośród 84 analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, w przypadku 30 odnotowano wyniki IS na niekorzyść PEMBR.

Częstotliwość i rodzaj zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu KEYNOTE-716 jest zgodna z danymi z ChPL.

Bezpośrednie odniesienia do przedmiotowej technologii medycznej przedstawiono w 3 rekomendacjach:

- w PTOK 2022 przedstawiono informację: „Pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC poprawia istotnie RFS”;
- w NCCN 2024 znajduje się zalecenie: „W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani szerokiemu wycięciu, zalecanym leczeniem uzupełniającym jest (...), pembrolizumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) (...).”;
- w ASCO 2023 znajduje się zalecenie „Terapia adjuwantowa pembrolizumabem lub niwolumabem powinna być oferowana pacjentom z wyciętym czerniakiem w stadium IIB lub IIC”.

Dodatkowo w publikacji NCCN 2024 przedstawiono następujące dodatkowe komentarze na temat ocenianej technologii medycznej:

- Patologiczna ocena stopnia zaawansowania (z biopsją węzła wartowniczego) jest zdecydowanie zalecana w przypadku czerniaka w stopniu zaawansowania IIB i IIC przed rozważeniem adjuwantowego leczenia pembrolizumabem w celu zwiększenia ryzyka/korzyści dla pacjenta i optymalizacji miejscowej/regionalnej kontroli choroby.

Adjuwantowy pembrolizumab jest skuteczny w zmniejszaniu liczby nawrotów w przypadku resektowanego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB i IIC. Konieczna jest jednak dłuższa obserwacja w celu oceny wpływu adjuwantowej terapii pembrolizumabem na OS. Klinicyści rozważający adjuwantową terapię pembrolizumabem w przypadku chorób w stopniu zaawansowania IIB lub IIC powinni przeprowadzić szczegółową dyskusję z pacjentem, aby rozważyć zalety i wady korzyści z leczenia w porównaniu z toksycznością. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, oprócz stopnia zaawansowania choroby, obejmują wiek

pacjenta, stan sprawności, osobistą/rodzinną historię chorób autoimmunologicznych i tolerancję ryzyka.

#### Problem ekonomiczny

W przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, PEMBR będzie refundowany w ramach istniejącego programu lekowego. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1143.0, Pembrolizumab”.

Wnioskowana technologia wiąże się z istotnym wzrostem wydatków płatnika w części dotyczącej budżetu na refundację leków w programach lekowych. W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty PEMBR.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty PEMBR.

#### Główne argumenty decyzji

- Wnioskowana technologia oparta jest o jedno badanie - KEYNOTE-716, które nie dysponuje jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego.
- Brak publikacji dotyczących efektywności praktycznej pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.7.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59 »Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)«”; data ukończenia 10.04.2024.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).



## Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 38/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku

w sprawie oceny leku Tepkinly (epcoritamabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

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

- *Tepkinly (epcoritamabum), koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026503;*
- *Tepkinly (epcoritamabum), roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026497;*

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka ograniczającego w większym stopniu wydatki płatnika publicznego.*

*Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego:*

- *W projekcie programu lekowego, w punkcie 1.4.1. epkorytamab w monoterapii, w pozycji „1” wskazaniem jest „chłoniak rozlany z dużych komórek de novo lub w przypadku transformacji z indolentnego chłoniaka”. Zapis jest niejasny, gdyż nie wskazuje na wymóg stosowania terapii w co najmniej 2 linii leczenia. W pozostałych punktach projektu, zgodnie z wytycznymi NCCN 2024 i NICE2024, zaznacza się, że epkorytamab może być stosowany w przypadku nieskuteczności co najmniej 2 linii leczenia ogólnoustrojowego. Należy ten zapis doprecyzować.*
- *W projekcie programu lekowego należy określić czas leczenia epkorytamabem i kryteria wyłączenia świadczeniobiorcy z programu (w aspekcie zaprzestania dalszej terapii tym lekiem).*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*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., w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:*

- *Tepkinly, epcoritamabum, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiolka 0,8 ml;*
- *Tepkinly, epcoritamabum, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiolka 0,8 ml.*

*Wśród głównych podtypów chłoniaków nieziarniczych (NHL) wyróżnia się między innymi chłoniaki rozlane z dużych komórek B: ICD-10 C83.3 (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma). DLBCL stanowi najczęstszy podtyp NHL i obejmuje około 30-33% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych. Należy do grupy nowotworów układu chłonnego o agresywnym przebiegu i jest najczęstszym chłoniakiem NHL u dorosłych (30-40% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat.*

*Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%.*

*Według projektu programu lekowego, epkorytamab miałby być stosowany w następujących wskazaniach:*

- 1) chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, de novo lub transformacja z indolentnego chłoniaka);*
- 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;*
- 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia ogólnoustrojowego;*
- 4) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anty-CD20;*
- 5) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego lub wcześniejsze niepowodzenie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT).*

#### *Dowody naukowe*

*Aktualnie brakuje bezpośrednich dowodów skuteczności epkorytamabu w leczeniu DLBCL. Dostępne są natomiast wyniki porównania epkorytamabu z wybranymi komparatorami w formie porównania pośredniego, z wykorzystaniem analizy MAIC. Ta analiza wskazuje, że w porównaniu z komparatorami, terapia epkorytamabem jest często skuteczniejsza.*

### Problem ekonomiczny

Główne wnioski z analizy ekonomicznej wskazują, że w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej

(II rok).

### Główne argumenty decyzji

- Dostępne dowody wskazują, że leczenie epkorytamabem jest skuteczną opcją terapeutyczną w określonej grupie chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).
- Efektywność kosztowa.

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.9.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tepkinly (epkorytamab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)«”; data ukończenia: 10.04.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Sp. z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie 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).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 39/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Adiazine  
(sulfadiazinum) oraz Sulfadiazina Reig Jofre (sulfadiazinum)  
we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna,  
toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu  
zakażenia HIV

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leków:*

- *Adiazine (sulfadiazinum), tabletki 500 mg,*
- *Sulfadiazina Reig Jofre (sulfadiazinum), tabletki 500 mg,*

*we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna,  
toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, która występuje endemicznie na całym świecie. Ze względu na poważne następstwa zakażenia dla płodu szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży. Częstość toksoplazmozy wrodzonej w Polsce wynosi 1-2/1000 noworodków. Przebieg kliniczny zależy od rodzaju postaci inwazyjnej pierwotniaka, źródła zakażenia, patogenności szczepu, sprawności układu immunologicznego oraz intensywności inwazji. U osób immunokompetentnych przebieg jest zwykle bezobjawowy lub skąpo objawowy. Rokowanie jest dobre w toksoplazmozie nabytej u osób z prawidłową funkcją układu odporności, natomiast niepewne u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u dzieci z wrodzoną postacią zakażenia. Całkowity odsetek zgonów w przypadkach toksoplazmozy wrodzonej sięga 10%.*

*Produkty lecznicze zawierające sulfadiazynę w postaci tabletek 500 mg, w takich samych wskazaniach jak wnioskowane, były już dwukrotnie opiniowane przez Radę Przejrzystości. W ostatnim stanowisku nr 8/2021 z dn. 25 stycznia 2021r Rada uznała za zasadne wydawanie zgód na ich refundację w ramach importu docelowego stwierdzając, że sulfadiazyna stanowi jeden z podstawowych składników leczenia skojarzonego toksoplazmozy wrodzonej oraz ciężkich*

postaci toksoplazmozy nabytej, a jej skuteczność i profil bezpieczeństwa jest od wielu lat znany i akceptowany.

### Dowody naukowe

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono meta-analizy sieciowe dotyczące stosowania sulfadiazyny w toksoplazmozie ocznej (Feliciano-Alfonso 2021) i toksoplazmozie OUN (Prosty 2023) oraz dwa przeglądy literatury (Garweg 2021, Deganich 2022). Schemat leczenia sulfadiazyną z pirymetaminą jest powszechnie stosowany we wszystkich ocenianych wskazaniach. W przeglądzie Deganich 2022 wskazano, że skuteczne leczenie (w tym skojarzenie sulfadiazyny z pirymetaminą) może zmniejszyć ryzyko toksoplazmozy wrodzonej i długotrwałych skutków zakażenia dla płodu. W ramach analizy Feliciano-Alfonso 2021 stwierdzono, że schemat leczenia należy dobierać indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę bezpieczeństwo terapii, historię alergii na sulfonamidy oraz dostępność leków w ramach systemu opieki zdrowotnej w danym kraju. Nie wskazano najlepszego schematu leczenia toksoplazmozy ocznej; leczenie powinno obejmować co najmniej dwa antybiotyki oraz kortykosteroidy. W przeglądzie Garweg 2021 wykazano porównywalną skuteczność TMP-SMX vs pirymetamina z sulfadiazyną, przy lepszym profilu bezpieczeństwa TMP-SMX. W analizie Prosty 2023 stwierdzono, że TMP-SMX prawdopodobnie wykazuje porównywalną skuteczność, przy jednoczesnym lepszym profilu bezpieczeństwa i niższych kosztach niż pozostałe terapie opierające się na pirymetaminie.

Rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w toksoplazmozie: wrodzonej, ocznej i toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV, wskazują na skojarzenie: pirymetaminy, sulfadiazyny oraz kwasu folinowego, jako leczenie z wyboru [Grupa Ekspertów 2019 (Francja), AAP 2022, UpToDate 2022 (Guerina), PTN AIDS 2022, NIH OARAC 2024, EACS 2021, UpToDate 2022 (Gandhi)]. Jedynie wytyczne UpToDate 2022 (Garweg), dotyczące leczenia toksoplazmozy ocznej, sugerują stosowanie skojarzenia trimetoprimu i sulfametoksazolu (TMP-SMX) jako leczenie pierwszej linii, które według ograniczonych dowodów naukowych posiada porównywalną skuteczność i podczas którego rzadziej występują działania niepożądane.

### Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia w 2023 r. obydwa analizowane leki refundowano dla 55 pacjentów, a łączna kwota refundacji wyniosła 42 233,89. Średni koszt opakowania leku wynosił dla Adiazine 21,13 zł, a dla Sulfadiazina Reig Jofre 119,43 zł. Uwzględniając dane NFZ za lata 2020-2023 (uśredniono populację dla oszacowań na następny rok refundacji oraz uwzględniono prognozy ankietowanego eksperta) obydwa leki mogą być refundowane u 488 pacjentów na łączną kwotę 353,27 tys. zł. Jednak biorąc pod uwagę ceny leków przedstawione w bazie EURIPID, koszt refundacji może być istotnie niższy.

### Główne argumenty decyzji

- *Rekomendacje kliniczne i dowody naukowe wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo sulfadiazyny w leczeniu skojarzonym toksoplazmozy wrodzonej oraz ciężkich postaci toksoplazmozy nabytej.*
- *Nieznaczny wpływ na wydatki płatnika publicznego.*

### Uwaga Rady:

- *Z uwagi na znaczną różnicę w cenach preparatu Rada rekomenduje sprowadzanie w ramach importu docelowego Adiazine.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.4.2024 „Adiazine / Sulfadiazina Reig Jofre (sulfadiazyna) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego” ; data ukończenia: 18 kwietnia 2024 r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 55/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku  
o projekcie programu „Rehabilitacja lecznicza seniorów  
– mieszkańców gminy Borne Sulinowo na lata 2024-2026”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Rehabilitacja lecznicza seniorów – mieszkańców gminy Borne Sulinowo na lata 2024-2026”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.*

**Uzasadnienie**

*Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej skierowany do mieszkańców gminy w wieku powyżej 65 r.ż. Działaniami ma zostać objętych około 255 osób (około 85 osób rocznie) dysponujących skierowaniem od lekarza rodzinnego albo lekarza specjalisty w dziedzinie chirurgii, ortopedii i traumatologii lub rehabilitacji. Stanowi to około 12% populacji docelowej.*

*Projekt zakłada przeprowadzenie działań z zakresu rehabilitacji medycznej i edukacji zdrowotnej. Pacjentów będzie kwalifikował lekarz rehabilitacji lub fizjoterapeuta zatrudniony w podmiocie medycznym realizującym program, na podstawie dokumentacji medycznej dostarczonej przez pacjenta oraz po przeprowadzonym badaniu diagnostyki funkcjonalnej przy pomocy pre-testów.*

*Każdy z uczestników będzie miał zapewnioną jedną poradę rehabilitacyjną, w trakcie której przeprowadzony zostanie wywiad. Na tej podstawie opracowany zostanie plan rehabilitacyjny obejmujący indywidualnie dobrane procedury rehabilitacyjne. Uczestnicy programu zostaną objęci 10-dniowym cyklem zabiegów, który w zależności od problemu zdrowotnego obejmować będzie minimum 3 procedury rehabilitacyjne dziennie, w tym zabiegi z zakresu kinezyterapii oraz fizykoterapii. Fizjoterapeuta pracujący z pacjentem będzie też prezentować przykładowe ćwiczenia do samodzielnego wykonywania. Na koniec wykonany zostanie również post-test.*

*W ramach edukacji zdrowotnej każdy zakwalifikowany uczestnik weźmie z kolei udział w jednym grupowym (maks. 20 osób) spotkaniu (45 min.) prowadzonym przez lekarza, fizjoterapeutę lub pielęgniarkę. Dotyczyć ono będzie aktywności fizycznej przy schorzeniach układu ruchu, zapobiegania wypadkom i zranieniom oraz zdrowego trybu życia i roli diety w utrzymaniu sprawności fizycznej.*

*W projekcie zaplanowano konkurs ofert, a także monitorowanie i ewaluację programu.*

*Całkowity koszt realizacji programu oszacowano na 120 000 zł. W ramach kosztów jednostkowych wskazano: 10-dniowy cykl zabiegów (minimum 3 procedury rehabilitacyjne dziennie) – 450 zł/os., edukacja zdrowotna (45- minutowe spotkanie edukacyjne) – 10 zł/os., opracowanie i wydruk materiałów informacyjnych – 700 zł/rok, monitorowanie i ewaluacji – 200 zł/rok.*

*Należy zauważyć, że wszystkie zaplanowane przez wnioskodawcę zabiegi znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej. Niemniej jednak, jak wskazano w ocenianym projekcie, mieszkańcy mają możliwość korzystania z zabiegów rehabilitacyjnych w ramach kontraktu z NFZ tylko w jednym podmiocie leczniczym świadczącym usługi rehabilitacyjne na terenie gminy, a czas oczekiwania w kolejce na zabiegi wynosi około 12 miesięcy. Jednocześnie jednym z założonych kryteriów wykluczenia z udziału w PPZ jest korzystanie ze świadczeń rehabilitacji leczniczej finansowanych przez NFZ, ZUS, KRUS lub PFRON w okresie 6 miesięcy przed zgłoszeniem się do programu lub zaplanowane świadczenia tego typu w ciągu miesiąca od kwalifikacji do programu. Zaplanowano zatem zabezpieczenie przed ryzykiem dublowania świadczeń finansowanych ze środków publicznych.*

*Uwagi Rady Przejrzystości:*

- Program powinien zawierać poprawnie sformułowany cel główny, cele szczegółowe, mierniki efektywności oraz wskaźniki wykorzystywane podczas ewaluacji, stosownie do uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*
- Należy poprawić terminologię opisującą lekarzy uprawnionych do kierowania do programu – na „lekarza POZ albo lekarza specjalistę w dziedzinie chirurgii ogólnej, ortopedii i traumatologii narządu ruchu lub rehabilitacji medycznej”.*
- Program należy uzupełnić o działania zmierzające do odpowiedniego pomiaru wzrostu wiedzy uczestników na skutek prowadzonych działań edukacyjnych (w postaci pre- i post-testu).*
- Wskazane w projekcie etapy programu należy uzupełnić o etap realizacji zaplanowanych interwencji, czyli rehabilitacji oraz działań edukacyjnych.*
- W ramach kosztów jednostkowych należy doprecyzować czy podany koszt cyklu zabiegów obejmuje również poradę rehabilitacyjną albo też wyodrębnić koszt tego działania, właściwie go oszacować i ująć w kosztach całkowitych.*

**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.431.15.2024 „Rehabilitacja lecznicza seniorów – mieszkańców gminy Borne Sulinowo na lata 2024-2026” realizowany przez: Gminę Borne Sulinowo; data ukończenia: kwiecień 2024 oraz Aneksu „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny” z marca 2024 r.