



BP.401.30.2023.AG

**Protokół nr 30/2023  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 31 lipca 2023 roku**

Adam Maciejczyk otworzył posiedzenie o godzinie 10:01

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 14 osób):

1. Damian Czyżewski
2. Dominik Gajewski
3. Anna Gręziak
4. Tomasz Hryniewiecki
5. Maciej Karaszewski
6. Dorota Kilańska
7. Marcin Kołakowski
8. Marcin Lipowski
9. Adam Maciejczyk
10. Tomasz Młynarski
11. Tomasz Pasierski
12. Jakub Pawlikowski
13. Tomasz Romańczyk
14. Rafał Suwiński
15. Janusz Szyndler
16. Monika Urbaniak

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Bogusław Machaliński
2. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie produktów leczniczych u świadczeniobiorców w wieku od ukończonego 65. roku życia.
3. Przygotowanie opinii w sprawie produktów leczniczych w populacji dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Crystvita (burosumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hypofosfatemii sprzężonej z chromosomem X”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Epidyolex (cannabidiolum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”.

7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Epidyolex (cannabidiolum) w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10: G40.4)”.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrectinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”.
9. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Tomasz Pasierski zadeklarował konflikt interesów w zakresie pkt. 4 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (16 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu dot. produktów leczniczych u świadczeniobiorców w wieku od ukończonego 65. roku życia.

Projekt opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji udział wzięli: Tomasz Hryniewiecki, Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski, Anna Gręziak, Maciej Karaszewski i Marcin Kołakowski.

**Ad 3.** W tym miejscu Analityk Agencji podsumował raport w sprawie produktów leczniczych w populacji dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Projekt opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji głos zabrali: Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Tomasz Romańczyk, Tomasz Pasierski, Rafał Suwiński, Tomasz Hryniewiecki, Anna Gręziak, Dorota Kilańska, Tomasz Młynarski i Monika Urbaniak.

W pierwszej kolejności, w związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (16 głosów „za”) uchwaliła opinię w sprawie produktów leczniczych u świadczeniobiorców w wieku od ukończonego 65. roku życia (załącznik nr 1 do protokołu).

Następnie, w związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (16 głosów „za”) uchwaliła opinię w sprawie produktów leczniczych w populacji dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia (załącznik nr 2 do protokołu).

Posiedzenie opuścił Tomasz Hryniewiecki.

**Ad 4.** Analityk Agencji streścił raport w sprawie oceny leku Lynparza (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.50. dot. leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Damian Czyżewski.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której uczestniczyli: Rafał Suwiński, Adam Maciejczyk, Maciej Karaszewski, Anna Gręziak i Tomasz Romańczyk.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 14 głosami „za”, przy 1 głosie „wstrzymującym” z uwagi na zadeklarowany konflikt interesów (15 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad. 5** Analityk Agencji omówił raport w sprawie leku Crystvita (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia hypofosfatemii sprzężonej z chromosomem X.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska udział wzięli: Janusz Szyndler, Tomasz Romańczyk, Adam Maciejczyk, Anna Gręziak, Maciej Karaszewski, Rafał Suwiński i Tomasz Pasiński.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 14 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Epidyolex (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Kołakowski.

W dyskusji uczestniczyli: Janusz Szyndler, Adam Maciejczyk, Marcin Kołakowski i Anna Gręziak.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji podsumował informację z raportu dot. oceny leku Epidyolex (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10: G40.4)”.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska udział wzięli: Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Dorota Kilańska, Adam Maciejczyk, Marcin Lipowski, Jakub Pawlikowski i Anna Gręziak.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8.** Analityk Agencji omówił raport dot. oceny leku Rozlytrek (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji głos zabrali: Adam Maciejczyk, Rafał Suwiński, Anna Gręziak, Maciej Karaszewski, Dorota Kilańska, Janusz Szyndler, Monika Urbaniak i Tomasz Pasiński.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Zakończenie posiedzenia 15:47.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 129/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku  
w sprawie efektywności produktów leczniczych  
u świadczeniobiorców w wieku  
od ukończonego 65. roku życia

*Odnosząc się do zlecenia Ministra Zdrowia Rada przedstawia poniżej dane do rankingu – dotyczące produktów leczniczych, w populacji osób powyżej 65. roku życia.*

Problem zdrowotny	Substancja czynna	Wartość średnia A (obciążenie pacjenta chorobą)	Wartość średnia B (skuteczność i bezpieczeństwo)	Wartość C (średnia roczna dopłata na 1 pacjenta)
Zapalenie pęcherza moczowego	Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum	0,43	0,70	0,04
	Furazidinum	0,27	0,10	0,01
Zakażenia bakteryjne	Azithromycinum	0,43	0,70	0,06
	Clarithromycinum	0,43	0,70	0,06
	Azithromycinum	0,43	0,70	0,03
	Clarithromycinum	0,43	0,70	0,03
	Roxithromycinum	0,43	0,30	0,04
	Spiramycinum	0,43	0,30	0,04
	Clindamycinum	0,43	0,70	0,02
	Clindamycinum	0,43	0,70	0,03
	Colistimethatum natrium	0,43	0,01	0,03
	Szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13- walentna)	0,24	0,63	0,21
	Doxycyclinum	0,43	0,70	0,02
	Amoxicillinum	0,44	0,70	0,01
Amoxicillinum	0,44	0,70	0,01	

	Phenoxymethylpenicillinum	0,43	0,70	Brak danych
	Phenoxymethylpenicillinum kalicum	0,43	0,70	0,01
	Benzathini phenoxymethylpenicillinum	0,43	0,70	0,01
	Phenoxymethylpenicillinum	0,43	0,70	Brak danych
	Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	0,44	0,70	0,03
	Amoxicillinum trihydricum + Kalii clavulonas	0,43	0,70	0,02
	Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	0,44	0,70	0,03
	Cloxacillinum	0,43	0,10	0,12
	Cefuroximum	0,43	0,70	0,14
	Cefaclorum	0,43	0,70	0,06
	Cefuroximum	0,43	0,70	0,05
	Cefaclorum	0,43	0,70	0,06
	Cefuroximum	0,43	0,70	0,06
Choroba Leśniowskiego-Crohna	Budesonidum	0,59	0,63	0,01
Mikroskopowe zapalenie jelit	Budesonidum	0,61	0,70	0,20
Zakażenia grzybicze	Posaconazolum	0,41	0,35	0,04
	Voriconazolum	0,43	0,55	0,04
Zakażenie wirusem cytomegalii	Valganciclovirum	0,58	0,85	0,01
Stan po przeszczepie	Sirolimusum	0,78	0,90	0,08
	Everolimusum	0,78	0,90	0,15
	Ciclosporinum	0,78	0,90	0,06
Padaczka i padaczka lekooporna	Ethosuximidum	0,67	0,70	0,02
	Oxcarbazepinum	0,67	0,70	0,02
	Vigabatrinum	0,67	0,30	0,02
	Vigabatrinum	0,67	0,30	0,04
	Tiagabinum	0,67	0,30	0,07
	Lamotriginum	0,67	0,90	0,06
	Lacosamidum	0,67	0,50	0,04
Brivaracetamum	0,67	0,50	0,06	
Schizofrenia	Olanzapinum	0,61	0,60	0,07
	Risperidonum	0,61	0,63	0,13
	Sertindolum	0,61	0,55	0,05
	Ziprasidonum	0,61	0,55	0,07
Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	Esomeprazolum	0,20	0,70	0,05
	Lansoprazolum	0,20	0,70	0,09
	Omeprazolum	0,20	0,70	0,09
	Pantoprazolum	0,20	0,70	0,06
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	Cetirizini dihydrochloridum	0,09	0,72	0,04
	Desloratadinum	0,09	0,72	0,03

	Levocetirizini dihydrochloridum	0,09	0,72	0,05
	Loratadinum	0,09	0,72	0,05
	Rupatadinum	0,09	0,72	0,02
Alergia	Alergeny kurzu domowego	0,05	0,20	Brak danych
	Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	0,05	0,20	0,12
	mieszanki alergoidów pyłku roślin	0,05	0,20	0,01
	pojedyncze alergoidy pyłków roślin	0,05	0,20	0,01
Choroba Huntingtona	Tetrabenazinum	0,50	0,80	0,03
Choroba Wilsona	Penicillaminum	0,50	0,87	0,13
Obrzęk naczynioruchowy	Conestatum alfa	0,73	0,77	0,01
	Inhibitor C1-esterazy, ludzki	0,73	0,77	0,11
	Icatibantum	0,73	0,77	0,04
Grypa	Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	0,23	0,63	0,04
	Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum (szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana)	0,23	0,63	0,04
Cukrzyca typu 2	Dulaglutidum	0,71	0,72	1,00
	Insulinum glarginum + Lixisenatidum	0,71	0,90	Brak danych
	Semaglutidum	0,71	0,72	0,92
	Sitagliptinum	0,71	0,50	0,17
	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	0,71	0,70	0,22
	Vildagliptinum	0,71	0,50	0,23
	Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	0,71	0,70	Brak danych
Hormonalna terapia zastępcza	Progesteronum	0,11	0,67	0,04
HPV	Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)	0,00	0,00	0,28
Zapalenie rogówki	Ciclosporinum	0,25	0,53	0,30
Dna moczanowa	Kalii citras + Natrii citras + Acidum citricum	0,57	0,90	0,07
Rozrost gruczołu krokowego	Alfuzosini hydrochloridum	0,44	0,93	0,08

	Doxazosini mesilas	0,41	0,25	0,02
	Doxazosinum	0,41	0,25	0,11
	Silodosinum	0,44	0,60	0,07
	Tamsulosini hydrochloridum	0,44	0,60	0,09
	Terazosinum	0,41	0,17	0,25
	Dutasteridum	0,44	0,70	0,13
	Finasteridum	0,44	0,62	0,09
Nudności i wymioty w nowotworach	Aprepitantum	0,71	0,85	0,01
Choroba zwyrodnieniowa stawów	Methylprednisolonum	0,62	0,80	0,13
Astma i POChP	Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	0,65	0,85	0,15
	Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	0,65	0,88	0,11
	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	0,65	0,85	0,04
	Indakaterol + Mometazonu furoinian	0,44	0,85	0,16
	Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus	0,44	0,90	0,17
	Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	0,65	0,88	0,17
	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	0,65	0,85	0,07
	Indakaterol + Mometazonu furoinian	0,44	0,85	0,21
	Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium	0,65	0,80	Brak danych
	Fluticasoni furoas + Umeclidinium + Vilanterolum	0,65	0,80	0,26
	Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium + Budesonidum	0,65	0,80	Brak danych
	Indakaterol + Glikopironium bromek + Mometazonu furoinian	0,44	0,85	0,28
	Depresja	Duloxetine	0,59	0,80
Tianeptinum natricum		0,59	0,10	0,20
Trazodoni hydrochloridum		0,59	0,50	0,12
Venlafaxinum		0,59	0,90	0,13

Miażdżyca i dyslipidemie	Ezetimibum	0,39	0,25	0,07
	Ezetimibum + Atorvastatinum	0,39	0,55	0,00
	Rosuvastatinum + Ezetimibum	0,39	0,58	0,12
Nadciśnienie tętnicze	Amlodipinum + Valsartanum	0,59	0,90	0,09
	Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	0,59	0,92	0,10
	Candesartanum cilexetili	0,59	0,70	0,14
	Candesartanum cilexetili + Amlodipinum	0,59	0,70	0,12
	Candesartanum cilexetili + Hydrochlorothiazidum	0,59	0,70	0,18
	Candesartanum cilexetilum	0,59	0,70	0,00
	Losartan potassium	0,59	0,70	Brak danych
	Losartanum	0,59	0,70	Brak danych
	Losartanum + Hydrochlorothiazidum	0,59	0,70	Brak danych
	Losartanum kalicum	0,59	0,70	0,10
	Losartanum kalicum + Amlodipinum	0,59	0,73	0,12
	Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	0,59	0,73	0,10
	Telmisartanum	0,59	0,70	0,14
	Telmisartanum + Amlodipinum	0,59	0,73	0,10
	Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	0,59	0,73	0,19
	Telmisartanum + Indapamidum	0,59	0,73	Brak danych
	Valsartanum	0,59	0,70	0,13
	Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	0,59	0,70	0,16
Endometrioza	Dienogestum	0,00	0,00	0,13
1.0, Leki blokujące receptory histaminowe H2 - stosowane doustnie	Famotidinum	0,23	0,65	0,03
10.0, Leki przeciwbiegunkowe - loperamid	Loperamidi hydrochloridum	0,14	0,90	0,02
100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie płynne	Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	0,43	0,70	0,02



110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	Fluconazolum	0,35	0,50	0,05
110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	Itraconazolum	0,33	0,40	0,12
110.2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postacie farmaceutyczne	Fluconazolum	0,34	0,50	0,03
115.2, Leki przeciwwirusowe - acyklowir - postacie do stosowania doustnego	Aciclovirum	0,36	0,63	0,06
12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Mesalazinum	0,61	0,73	0,17
12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Sulfasalazinum	0,61	0,60	0,09
12.2, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - stałe postacie farmaceutyczne	Mesalazinum	0,61	0,90	0,29
12.3, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - płynne postacie farmaceutyczne	Mesalazinum	0,61	0,90	0,08
120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	Methotrexatum	0,61	0,60	0,04
128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacie płynne	Megestrol acetat	0,60	0,75	0,03
129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Goserelinum	0,70	0,80	0,06
129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi	Leuprorelinum	0,70	0,80	0,26

hormonu uwalniającego gonadotropinę				
129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	Triptorelinum	0,70	0,80	0,28
133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów	Filgrastimum	0,77	0,93	0,05
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	Acidum mycophenolicum	0,78	0,90	0,37
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	Mycophenolas mofetil	0,78	0,90	0,40
136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid	Leflunomidum	0,53	0,60	0,05
137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	Ciclosporinum	0,78	0,90	0,07
139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Tacrolimusum	0,78	0,90	0,13
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Insulinum aspartum	0,70	0,90	0,41
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Insulinum glulisinum	0,70	0,90	0,35
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Insulinum humanum	0,70	0,90	0,07
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Insulinum lisprum	0,70	0,90	0,23
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Insulinum degludecum	0,70	0,90	0,75
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	0,70	0,90	0,55
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Insulinum detemirum	0,70	0,70	0,59
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Insulinum glarginum	0,70	0,70	0,47

141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	Diclofenacum	0,51	0,70	0,04
141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	Diclofenacum natricum	0,51	0,70	0,03
141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	Ibuprofenum	0,51	0,70	0,02
141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	Ketoprofenum	0,51	0,70	0,04
141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	Meloxicamum	0,51	0,70	0,02
141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	Nabumetonum	0,51	0,70	0,07
141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	Naproxenum	0,51	0,70	0,03
141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	Naproxenum natricum	0,51	0,70	0,04

141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	Nimesulidum	0,51	0,70	0,03
141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	Ketoprofenum	0,51	0,70	0,02
141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	Naproxenum	0,51	0,70	0,02
141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	Diclofenacum natricum	0,51	0,70	0,01
141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	Diclofenacum natricum + Lidocaini hydrochloridum	0,51	0,70	Brak danych
141.4, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	Nimesulidum	0,59	0,20	0,02
144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe - tizanidyna	Tizanidinum	0,62	0,70	0,10
145.0, Leki stosowane w leczeniu dny	Allopurinolum	0,57	0,90	0,03
145.0, Leki stosowane w leczeniu dny	Febuxostatium	0,57	0,50	0,17
146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	Dinatrii pamidronas	0,71	0,60	0,03
146.3, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy	Acidum zoledronicum	0,71	0,70	0,03
147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	Acidum alendronicum	0,47	0,70	0,04
147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	Natrii risedronas	0,47	0,70	0,06
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o	Metformini hydrochloridum	0,66	1,00	0,10

działaniu przeciwcukrzycowym - metformina				
150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	Oxycodoni hydrochloridum	0,86	0,70	0,05
150.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - metadon	Methadoni hydrochloridum	0,89	0,93	0,05
152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podjęzykowego	Fentanylum	0,89	0,93	0,03
152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania donosowego	Fentanylum	0,86	0,80	0,04
154.0, Leki przeciwmigrenowe - ergotamina	Ergotamini tartras	0,21	0,10	0,02
155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postaci do podawania doustnego	Phenobarbitalum	0,67	0,10	0,12
156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina	Phenytoinum	0,67	0,30	0,04
158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	Clonazepamum	0,67	0,30	0,05
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Gliclazidum	0,71	0,40	0,14
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Glimepiridum	0,71	0,40	0,09
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Glipizidum	0,71	0,40	0,18
160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postaci farmaceutyczne	Oxcarbazepinum	0,67	0,50	0,06
163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postaci farmaceutyczne	Lamotriginum	0,67	0,90	0,11
164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	Topiramatum	0,67	0,70	0,17
165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	Gabapentinum	0,67	0,70	0,03

166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	Levetiracetamum	0,67	0,90	0,14
166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	Levetiracetamum	0,67	0,90	0,05
167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden	Biperideni hydrochloridum	0,77	0,20	0,05
168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	Levodopum + Benserazidum	0,76	0,90	0,09
168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	Levodopum + Carbidopum	0,76	0,90	0,05
169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna	Amantadini hydrochloridum	0,77	0,40	0,06
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	Acarbosum	0,71	0,00	0,13
170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	Piribedilum	0,76	0,60	0,20
170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	Pramipexolum	0,77	0,80	0,23
170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	Ropinirolum	0,76	0,86	0,50
171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina	Selegilinum	0,76	0,72	0,05
178.11, Leki przeciwpsychotyczne - amisulpiryd	Amisulpridum	0,61	0,60	0,09
178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Olanzapina	0,61	0,60	0,02
178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Olanzapinum	0,61	0,60	0,08
178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania	Quetiapinum	0,61	0,68	0,07

doustnego - stałe postacie farmaceutyczne				
178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego	Risperidonum	0,61	0,53	0,10
178.7, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol	Aripiprazolum	0,61	0,60	0,11
179.1, Leki przeciwpsychotyczne - flupentyksol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Flupentixolum	0,61	0,60	0,10
179.2, Leki przeciwpsychotyczne - flupentyksol do podawania pozajelitowego	Flupentixolum	0,61	0,60	0,09
179.3, Leki przeciwpsychotyczne - chlorprotyksen do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Chlorprothixeni hydrochloridum	0,59	0,23	0,06
18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalcyferol i kalcyfediol	Colecalciferolum	0,41	0,45	0,02
18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę	Calcipotriolum + Betamethasonum	0,29	0,70	0,18
181.1, Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki )	Diazepamum	0,67	0,80	0,02
182.0, Leki przeciwłękowe - buspiron	Buspironi hydrochloridum	0,59	0,35	0,09
184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	Fluoxetinum	0,59	0,80	0,11
184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	Fluvoxamini maleas	0,59	0,80	0,23
184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	Paroxetinum	0,59	0,80	0,08
184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny	Sertralinum	0,59	0,85	0,06
185.0, Leki psychoanaleptyczne - metylfenidat	Methylphenidati hydrochloridum	0,00	0,00	0,07
185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna	Atomoxetinum	0,00	0,00	0,02
186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy	Donepezili hydrochloridum	0,79	0,70	0,09

stosowane w leczeniu choroby Alzheimerera				
186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimerera	Rivastigminum	0,79	0,70	0,52
188.0, Leki parasympatykomimetyczne - bromek pirydostygminy	Pyridostigmini bromidum	0,50	0,80	0,08
191.0, Leki stosowane w leczeniu stwardnienia zanikowego-bocznego - riluzol	Riluzolum	0,75	0,70	0,04
192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	Chloroquinum	0,50	0,40	0,04
194.1, Leki przeciwwrobacze - mebendazol	Mebendazolum	0,32	0,70	0,01
196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	Fluticasoni propionas	0,09	0,72	0,03
196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	Mometasoni furoas	0,09	0,72	0,02
197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	Fenoteroli hydrobromidum	0,44	0,85	0,08
197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	Salbutamolum	0,44	0,88	0,02
197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	Salbutamolum	0,44	0,83	0,01
198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Formoteroli fumaras	0,65	0,85	0,04
198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Formoteroli fumaras dihydricus	0,65	0,85	0,04
198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Salmeterolum	0,65	0,75	0,05
199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	0,65	0,88	0,09
199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	0,65	0,85	0,03



kortykosteroidami w niskich dawkach				
199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	Indakaterol + Mometazonu furoinian	0,65	0,85	0,09
20.0, Produkty do doustnej suplementacji potasu	Kalii chloridum	0,46	0,47	0,02
20.0, Produkty do doustnej suplementacji potasu	Kalii citras + Kalii hydrocarbonas	0,46	0,47	0,11
200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Budesonidum	0,66	0,88	0,05
200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Ciclesonidum	0,65	0,88	0,07
200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Fluticasoni propionas	0,65	0,85	0,15
200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	Budesonidum	0,44	0,88	0,01
200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	Budesonidum	0,65	0,88	0,01
200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	Budesonidum	0,65	0,88	0,03
201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum	0,65	0,82	0,10
201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	Ipratropii bromidum	0,65	0,85	0,03
201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Glycopyrronii bromidum	0,66	0,80	0,41

201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Tiotropium	0,66	0,90	0,21
201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Umeclidinii bromidum	0,66	0,50	0,39
201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu	Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum	0,65	0,80	0,49
201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu	Olodaterolum + Tiotropium	0,65	0,80	0,50
201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu	Umeclidinii bromidum + Vilanterolum	0,65	0,50	Brak danych
203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	Theophyllinum	0,65	0,50	0,05
204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Montelukastum	0,65	0,50	0,10
205.2, Leki mukolityczne - dornaza alfa	Dornasum alfa	0,00	0,00	0,03
206.2, Leki przeciwhistaminowe o działaniu przeciwwymiotnym - tietyloperazyna - postaci do podawania doustnego	Thiethylperazinum	0,71	0,30	0,01
207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	Cetirizini dihydrochloridum	0,09	0,72	0,01
207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	Desloratadinum	0,09	0,72	0,02
207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	Levocetirizini dihydrochloridum	0,09	0,72	0,03

207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	Loratadinum	0,09	0,72	0,01
208.0, Antybiotyki aminoglikozydowe do stosowania do oczu	Gentamicinum	0,25	0,60	0,01
21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	Acenocoumarolum	0,59	0,80	0,03
21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	Warfarinum natricum	0,59	0,80	0,08
210.0, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu - diklofenak	Diclofenacum	0,16	0,70	0,01
210.0, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu - diklofenak	Diclofenacum natricum	0,16	0,70	0,01
211.0, Leki przeciwjaskrowe - parasympatykomimetyki - pilokarpina	Pilocarpini hydrochloridum	0,51	0,80	0,02
212.2, Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu	Brimonidini tartras	0,51	0,90	0,04
212.2, Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu	Brimonidini tartras + Timololum	0,51	0,90	0,09
212.2, Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu	Brinzolamidum	0,51	0,90	0,10
212.2, Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu	Dorzolamidum	0,51	0,90	0,05

212.2, Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu	Dorzolamidum + Timololum	0,51	0,95	0,07
213.0, Leki przeciwjaskrowe - beta-adrenolityki do stosowania do oczu	Betaxololum	0,51	0,85	0,07
213.0, Leki przeciwjaskrowe - beta-adrenolityki do stosowania do oczu	Timololum	0,51	0,90	0,01
214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone	Bimatoprostum	0,51	0,90	0,06
214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone	Bimatoprostum + Timololum	0,51	0,95	0,08
214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone	Latanoprostum	0,51	0,95	0,05
214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone	Latanoprostum + Timololum	0,51	0,95	0,05
214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone	Tafluprostum	0,51	0,95	0,27
214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone	Tafluprostum + Timololum	0,51	0,95	0,41
214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone	Travoprostum	0,51	0,90	0,08
214.0, Leki przeciwjaskrowe - analogi prostaglandyn do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone	Travoprostum + Timololum	0,51	1,00	0,14
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o	Apixabanum	0,59	0,80	0,63

działaniu heparyn drobnocząsteczkowych				
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Dabigatranum etexilatam	0,59	0,80	0,55
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Enoxaparinum natricum	0,59	0,80	0,07
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Nadroparinum calcicum	0,64	0,80	0,11
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Rivaroxabanum	0,64	0,80	0,84
225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna	Mianserini hydrochloridum	0,59	0,60	0,09
225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna	Mianserinum	0,59	0,60	0,03
225.1, Leki przeciwdepresyjne - agomelatyna	Agomelatinum	0,59	0,70	0,19
225.2, Leki przeciwdepresyjne - wortioksetyna	Vortioxetini hydrobromidum	0,59	0,60	0,34
226.0, Leki antycholinergiczne do stosowania do oczu	Atropini sulfas	0,16	0,10	0,02
226.0, Leki antycholinergiczne do stosowania do oczu	Tropicamidum	0,16	0,70	0,01
227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO - moklobemid	Moclobemidum	0,59	0,30	0,11
23.1, Doustne leki przeciwplatekcyjne - klopidogrel	Clopidogrelum	0,59	0,70	0,09
23.2, Doustne leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyna	Ticlopidini hydrochloridum	0,64	0,00	0,08
231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne - denosumab	Denosumabum	0,47	0,60	0,45
237.0, Leki przeciwnowotworowe - antagoniści hormonów i leki zbliżone - degareliks	Degarelixum	0,70	0,90	0,04
242.0, Leki działające na układ nerwowy - pregabalina	Pregabalinum	0,51	0,65	0,02
244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lakozamid - stałe postacie farmaceutyczne	Lacosamidum	0,67	0,50	0,06

245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy	Acidum ursodeoxycholicum	0,46	0,40	0,28
248.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - preparaty złożone	Betamethasoni dipropionas + Acidum salicylicum	0,29	0,70	0,03
248.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - preparaty złożone	Betamethasonum + Acidum salicylicum	0,29	0,70	0,03
25.0, Witamina K i inne leki hemostatyczne - fytomenadion	Phytomenadionum (vit. K1)	0,54	0,57	0,02
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	Canagliflozinum	0,71	0,70	0,64
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	Dapagliflozinum	0,71	0,70	0,36
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	Empagliflozinum	0,71	0,70	0,45
26.0, Witamina B12 - cyjanokobalamina	Cyanocobalaminum (vit. B12)	0,57	0,93	0,01
27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy	Acidum folicum	0,33	0,70	0,03
30.0, Leki przeciwaritmiczne klasy I C - propafenon	Propafenoni hydrochloridum	0,63	0,70	0,10
31.0, Leki przeciwaritmiczne klasy III - amiodaron	Amiodaroni hydrochloridum	0,60	0,80	0,03
31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna	Ivabradinum	0,50	0,70	0,09
32.1, Leki stosowane doraźnie w nagłych przypadkach anafilaksji - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego	Adrenalinum	0,81	0,80	0,05
33.1, Leki rozszerzające naczynia krwionośne - organiczne azotany - trójazotan glicerolu - do podawania doustnego	Glyceroli trinitras	0,80	0,90	0,01
33.2, Leki rozszerzające naczynia krwionośne - organiczne azotany - trójazotan glicerolu - produkty o natychmiastowym działaniu	Glyceroli trinitras	0,80	0,90	0,01
34.1, Leki rozszerzające naczynia krwionośne - organiczne azotany - dwuazotan i monoazotan izosorbidu do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Isosorbidi mononitras	0,80	0,70	0,05

36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	Amiloridi hydrochloridum + Hydrochlorothiazidum	0,59	0,70	0,02
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	Clopamidum	0,59	0,67	0,03
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	Indapamidum	0,59	0,77	0,06
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	Indapamidum + Amlodipinum	0,59	0,77	0,11
37.0, Leki moczopędne - pętlowe	Furosemidum	0,59	0,80	0,03
38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	Spironolactonum	0,59	0,90	0,04
39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	Propranololi hydrochloridum	0,57	0,50	0,04
39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	Sotalolum	0,61	0,50	0,14
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Acebutololum	0,60	0,50	0,11
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Bisoprololi fumaras	0,60	0,93	0,04
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Carvedilolum	0,60	0,93	0,11
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Metoprololi tartras	0,60	0,93	0,08
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Nebivololi hydrochloridum	0,60	0,93	0,02
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Nebivololum	0,60	0,93	0,08
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	Amlodipinum	0,59	0,90	0,06
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	Felodipinum	0,59	0,73	0,11
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	Lacidipinum	0,59	0,73	0,12
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	Nitrendipinum	0,59	0,70	0,04
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	Ramiprilum + Amlodipinum	0,59	0,80	0,05
42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil	Verapamilum	0,61	0,43	0,09

43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem	Diltiazemi hydrochloridum	0,59	0,40	0,06
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Benazeprili hydrochloridum	0,59	0,92	0,25
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Cilazaprilum	0,59	0,77	0,20
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Enalapryli maleas	0,59	0,90	0,08
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Lisinoprilum	0,59	0,70	0,14
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Lisinoprilum + Amlodipinum	0,59	0,80	0,20
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	0,59	0,80	0,19
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Perindoprili tosilas + Amlodipinum	0,59	0,83	0,15
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Perindoprili tosilas + Indapamidum	0,59	0,83	0,14
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Perindoprilum	0,59	0,83	0,11
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Perindoprilum argininum	0,59	0,83	0,22
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Perindoprilum argininum + Amlodipinum	0,59	0,78	0,24
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Perindoprilum argininum + Indapamidum	0,59	0,78	0,32
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Quinaprilum	0,59	0,78	0,21
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Ramiprilum	0,59	0,78	0,11
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Ramiprilum + Felodipinum	0,59	0,83	0,19



44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	0,59	0,83	0,10
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	tert-Butylamini Perindoprilum	0,59	0,80	0,18
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum	0,59	0,80	0,20
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	tert-Butylamini Perindoprilum + Indapamidum	0,59	0,80	0,18
46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Atorvastatinum	0,39	0,55	0,09
46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Atorvastatinum calcicum trihydricum	0,39	0,55	0,02
46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lovastatinum	0,39	0,10	0,14
46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Rosuvastatinum	0,39	0,50	0,05
46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	Simvastatinum	0,39	0,60	0,09
47.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - fibraty	Ciprofibratum	0,39	0,20	0,11
47.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - fibraty	Fenofibratum	0,39	0,20	0,11
49.0, Mikonazol w skojarzeniu z mazipredonem - do stosowania na skórę	Mazipredonum + Miconazoli nitras	0,33	0,43	0,03
50.0, Dermatologiczne leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - terbinafina	Terbinafinum	0,33	0,32	0,09
51.0, Enzymy stosowane w oczyszczaniu ran	Collagenasum	0,44	0,40	0,08
53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	Acitretinum	0,29	0,50	0,02
55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	Hydrocortizoni acetatas	0,12	0,70	0,01
56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	Clobetasoli propionas	0,12	0,70	0,04

56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	Mometasoni furoas	0,12	0,70	0,03
59.0, Leki antyseptyczne i dezynfekcyjne do stosowania dopochwowego - pochodne imidazolu o działaniu przeciwgrzybiczym	Miconazoli nitras	0,33	0,62	0,02
62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny - bromokryptyna	Bromocriptinum	0,77	0,43	0,05
68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Estradiolum	0,25	0,67	0,08
68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Estradiolum + Norethisteroni acetat	0,25	0,67	0,20
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Estradioli valeras + Medroxyprogesteroni acetat	0,25	0,67	0,00
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Estradioli valeras + Norgestrelum	0,25	0,67	0,03
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Estradiolum	0,25	0,67	0,07
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Estradiolum + Drospirenonum	0,25	0,67	0,35
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Estradiolum + Dydrogesteronum	0,25	0,67	0,15
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego,	Estradiolum + Norethisteroni acetat	0,25	0,67	0,15

zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami				
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Estradiolum + Norethisteronum	0,25	0,67	0,17
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	Norethisteroni acetat + Estradioli valeras	0,25	0,67	0,08
7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	Ondansetronum	0,71	0,85	0,02
71.0, Hormony płciowe - antyandrogeny o budowie steroidowej	Cyproteroni acetat	0,70	0,60	0,18
72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	Cyproteroni acetat + Ethinylestradiolum	0,07	0,00	0,06
72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	Ethinylestradiolum + Levonorgestrelum	0,03	0,00	0,02
72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	Medroksyprogesteroni acetat	0,11	0,50	0,03
73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol	Danazolum	0,58	0,50	0,01
75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - oksybutynina	Oxybutynini hydrochloridum	0,65	0,50	0,03
75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	Solifenacini succinas	0,31	0,50	0,07
75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	Tolterodini hydrogenotartras	0,31	0,50	0,08

75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	Tolterodini tartras	0,31	0,50	0,10
78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny	Desmopressinum	0,31	0,55	0,17
79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreatyd	Octreotidum	0,40	0,90	0,24
80.0, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - mineralokortykoidy - fludrokortyzon	Fludrocortisonum	0,37	0,95	0,02
81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	0,51	0,40	0,04
81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	Dexamethasonum	0,72	0,85	0,05
82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu	Methylprednisoloni acetas	0,49	0,30	0,02
82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu	Methylprednisoloni acetas + Lidocaini hydrochloridum	0,49	0,33	Brak danych
82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	Methylprednisolonum	0,49	0,30	0,03
82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Prednisolonum	0,49	0,70	0,04
82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	Triamcinolonum	0,49	0,70	0,03
82.7, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - hydrokortyzon	Hydrocortisonum	0,37	0,95	0,06

83.0, Hormony tarczycy - lewotyroksyna do stosowania doustnego	Levothyroxinum natricum	0,40	0,95	0,04
85.0, Hormony trzustki - glukagon	Glucagoni hydrochloridum	0,71	1,00	0,01

### Uzasadnienie

Rada Przejrzystości tworząc ranking produktów leczniczych brała pod uwagę wskazane w zleceniu Ministerstwa Zdrowia kryteria oceny, którym przypisano wymienione powyżej wartości liczbowe.

Dokonując oceny Rada uwzględniła:

- A. znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji powyżej 65. roku życia na podstawie podręczników medycznych, danych o chorobie, obciążeniu pacjenta chorobą, tj. wpływem choroby podstawowej na stan pacjenta – w skali od 0 do 1 gdzie im większa wartość rankingowa tym znaczenie jednostki chorobowej jest większe;
- B. skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1 gdzie im większa wartość rankingowa tym znaczenie jednostki chorobowej jest większe;
- C. aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków – w skali od 0 do 1. W pkt. C Rada korzystała ze wzoru (gdzie  $K$  - koszt produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy,  $K_{max}$  – koszt maksymalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, spośród wszystkich ocenianych leków):  $Ocena = K / K_{max}$ . W kategorii C, im niższa wartość rankingu, tym aktualna dostępność dla pacjenta jest większa.

Wartości w poszczególnych kategoriach (w szczególności kryterium A i B) zostały uzgodnione w trybie dyskusji i głosowania na podstawie punktacji przydzielonej przez członków Rady biorących udział w posiedzeniu.

W odniesieniu do leków, które w kategorii B uzyskały wartość „0” Rada uważa, że leki: szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana), acarbosum, dienogestum, methylphenidati hydrochloridum, atomoxetinum, dornasum alfa, ticlopidini hydrochloridum, cyproteroni acetat + ethinylestradiolum, ethinylestradiolum + levonorgestrelum,

*nie powinny znaleźć się na liście z uwagi na swoją nieskuteczność lub nieadekwatność wskazań w ocenianej populacji.*

*Rada stoi na stanowisku, że lista darmowych leków w populacji osób po ukończeniu 65 roku życia powinna być cyklicznie weryfikowana przez AOTMiT z udziałem Konsultantów Krajowych w poszczególnych dziedzinach medycyny, aby dostosować ją do aktualnej wiedzy medycznej oraz zapewnić aktualność listy.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.12.2023 „Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 65 roku życia”; data ukończenia: 28 lipca 2023 r. oraz „Aneksu do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 65 roku życia” nr: OT.422.0.12.2023, data ukończenia: 28 lipca 2023 r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 130/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku  
w sprawie efektywności produktów leczniczych  
u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia

*Odnosząc się do zlecenia Ministra Zdrowia Rada przedstawia poniżej dane do rankingu – dotyczące produktów leczniczych stosowanych u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.*

Problem zdrowotny	Substancja czynna	Wartość średnia A (obciążenie pacjenta chorobą)	Wartość średnia B (skuteczność i bezpieczeństwo)	Wartość C (średnia roczna dopłata na 1 pacjenta)
Zakażenia bakteryjne	Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	0,425	0,70	0,04
	Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	0,425	0,70	0,02
	Azithromycinum	0,425	0,70	0,06
	Clarithromycinum	0,425	0,70	0,05
	Azithromycinum	0,425	0,70	0,04
	Clarithromycinum	0,425	0,70	0,04
	Clindamycinum	0,425	0,70	0,01
	Clindamycinum	0,425	0,70	0,03
	Doxycyclinum	0,425	0,10	0,02
	Ciprofloxacinum	0,425	0,10	0,02
	Amoxicillinum	0,425	0,70	0,01
	Amoxicillinum	0,425	0,70	0,01
	Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	0,425	0,70	0,03
	Amoxicillinum trihydricum + Kalii clavulonas	0,425	0,70	0,03
	Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	0,425	0,70	0,04
	Cloxacillinum	0,425	0,70	0,09
	Cefuroximium	0,425	0,70	0,10
	Cefaclorum	0,425	0,70	0,06
	Cefuroximium	0,425	0,70	0,05
	Cefaclorum	0,425	0,70	0,06
Cefuroximium	0,425	0,70	0,05	

Zapalenie pęcherza moczowego	Furazidinum	0,3	0,10	0,01
Zespół pęcherza nadreaktywnego i moczówka prosta	Solifenacini succinas	0,375	0,00	0,08
	Tolterodini hydrogentartras	0,375	0,00	0,11
	Tolterodini tartras	0,375	0,00	0,07
	Desmopressinum	0,375	0,60	0,49
Zakażenia bakteryjne – gruźlica	Rifampicinum	0,5	0,80	0,02
	Rifampicinum + Isoniazidum	0,5	0,90	0,01
	Pyrazinamidum	0,5	0,80	0,00
	Ethambutoli hydrochloridum	0,5	0,80	0,00
Choroba Leśniowskiego-Crohna	Budesonidum	0,625	0,60	0,02
WZIG i Choroba Leśniowskiego-Crohna	Budesonidum	0,65	0,60	0,04
	Mesalazinum*	0,65	0,10	0,70
	Sulfasalazinum*	0,65	0,10	0,11
	Azathioprinum	0,65	0,80	0,03
	Mercaptopurinum	0,65	0,60	0,00
WZIG	Mesalazinum	0,65	0,80	0,29
	Mesalazinum	0,65	0,80	0,39
Pierwotna żółciowa marskość wątroby	Acidum ursodeoxycholicum	0,725	0,40	0,29
Zakażenia grzybicze	Fluconazolom	0,45	0,60	0,05
	Itraconazolom	0,45	0,60	0,10
	Fluconazolom	0,45	0,60	0,04
	Posaconazolom	0,45	0,60	0,15
	Voriconazolom	0,45	0,60	0,14
Zakażenie wirusem cytomegalii	Valganciclovirum	0,675	0,85	0,02
	Valganciclovirum	0,675	0,85	0,03
Zakażenia pasożytnicze	Mebendazolom	0,25	0,70	0,01
Zakażenie wirusem opryszczki, wirusem ospy wietrznej i półpaśca	Aciclovirum	0,275	0,50	0,03
Stan po przeszczepie	Acidum mycophenolicum	0,775	0,90	0,19
	Mycophenolas mofetil	0,775	0,90	1,00
	Sirolimusum	0,775	0,90	0,09
	Everolimusum	0,775	0,90	0,14
	Ciclosporinum	0,775	0,90	0,13
	Ciclosporinum	0,775	0,90	0,10
	Tacrolimusum	0,775	0,90	0,24
Białaczki i chłoniaki	Cyclophosphamidum	0,875	0,50	0,01
	Methotrexatum	0,875	0,50	0,05
	Tioguaninum	0,875	0,50	0,00
Brak apetytu w nowotworach	Megestrolu acetat	0,625	0,00	0,02
Nudności i wymioty w nowotworach	Ondansetronum	0,70	0,90	0,06
	Dexamethasonum	0,70	0,80	0,03
Neutropenia	Filgrastimum	0,70	0,90	0,09
Ból i ból neuropatyczny	Morphini hydrochloridum	0,825	0,90	0,02
	Morphini sulfas	0,825	0,90	0,01
	Morphini sulfas	0,825	0,90	0,08



	Morphini sulfas	0,825	0,90	0,01
	Oxycodoni hydrochloridum	0,825	0,90	0,03
	Fentanylum	0,825	0,90	0,05
	Buprenorphinum	0,825	0,90	0,02
	Buprenorphinum	0,825	0,90	0,04
	Fentanylum	0,825	0,90	0,04
	Pregabalinum	0,525	0,70	0,03
Padaczka i padaczka lekooporna	Phenobarbitalum	0,775	0,10	0,16
	Phenytoinum	0,775	0,30	0,05
	Ethosuximidum	0,775	0,70	0,05
	Clonazepamum	0,775	0,30	0,16
	Carbamazepinum	0,775	0,70	0,08
	Carbamazepinum	0,775	0,70	0,08
	Oxcarbazepinum	0,775	0,70	0,11
	Oxcarbazepinum	0,775	0,70	0,08
	Acidum valproicum	0,775	0,70	0,03
	Natrii valproas	0,775	0,70	0,39
	Acidum valproicum + Natrii valproas	0,775	0,70	Brak danych
	Natrii valproas	0,775	0,70	0,03
	Vigabatrinum	0,775	0,60	0,11
	Vigabatrinum	0,775	0,60	0,05
	Tiagabinum	0,775	0,50	0,08
	Lamotriginum	0,775	0,80	0,13
	Lamotriginum	0,775	0,80	0,22
	Topiramatum	0,775	0,70	0,34
	Gabapentinum	0,775	0,70	0,06
	Levetiracetamum	0,775	0,90	0,28
	Levetiracetamum	0,775	0,90	0,16
	Diazepamum	0,775	0,90	0,03
	Lacosamidum	0,775	0,50	0,11
Stiripentolum	0,775	0,80	0,26	
Lacosamidum	0,775	0,80	0,12	
Brivaracetamum	0,775	0,80	0,06	
Midazolamum	0,775	0,30	0,01	
Schizofrenia	Levomepromazinum	0,7125	0,00	0,00
	Haloperidolum	0,7125	0,00	0,01
	Haloperidoli decanoas	0,7125	0,00	0,00
	Lurasidonum	0,7125	0,65	0,00
	Amisulpridum	0,7125	0,60	0,10
	Olanzapina	0,7125	0,60	0,02
	Olanzapinum	0,7125	0,60	0,08
	Quetiapinum	0,7125	0,60	0,09
	Risperidonum	0,7125	0,60	0,07
	Risperidonum	0,7125	0,60	0,01
	Aripiprazolum	0,7125	0,60	0,11
	Sertindolum	0,7125	0,00	0,04

	Ziprasidonum	0,7125	0,60	0,07
	Flupentixolum	0,7125	0,00	0,08
	Flupentixolum	0,7125	0,00	0,12
	Zuclopenthixolum	0,7125	0,00	0,08
	Zuclopenthixoli decanoas	0,7125	0,00	0,02
Zaburzenia lękowe i depresja	Buspironi hydrochloridum	0,55	0,40	0,09
	Clomipramini hydrochloridum	0,55	0,50	0,04
	Fluoxetinum	0,55	0,60	0,14
	Fluvoxamini maleas	0,55	0,60	0,26
	Paroxetinum	0,55	0,50	0,08
	Sertralinum	0,55	0,60	0,08
	Tianeptinum natricum	0,55	0,10	0,17
	Trazodoni hydrochloridum	0,55	0,50	0,09
	Venlafaxinum	0,55	0,60	0,13
	Mianserini hydrochloridum	0,55	0,40	0,04
	Mianserinum	0,55	0,40	0,02
	Moclobemidum	0,55	0,30	0,09
Choroba refluksowa i zakażenie Helicobacter pylori	Esomeprazolom	0,1625	0,50	0,02
	Lansoprazolom	0,1625	0,50	0,03
	Omeprazolom	0,1625	0,50	0,04
	Pantoprazolom	0,1625	0,50	0,02
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	Fluticasoni propionas	0,2125	0,80	0,03
	Mometasoni furoas	0,2125	0,80	0,03
	Cetirizini dihydrochloridum	0,2125	0,70	0,03
	Desloratadinum	0,2125	0,70	0,04
	Levocetirizini dihydrochloridum	0,2125	0,70	0,05
	Loratadinum	0,2125	0,70	0,04
	Rupatadinum	0,2125	0,70	0,03
	Cetirizini dihydrochloridum	0,2125	0,70	0,02
	Desloratadinum	0,2125	0,70	0,04
	Levocetirizini dihydrochloridum	0,2125	0,70	0,05
	Loratadinum	0,2125	0,70	0,02
Alergia	Alergeny kurzu domowego	0,20	0,80	Brak danych
	Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	0,20	0,80	0,17
	mieszanki alergoidów pyłku roślin	0,20	0,80	0,01
	pojedyncze alergoidy pyłków roślin	0,20	0,80	0,01
	Standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides	0,20	0,80	Brak danych

	pteronysinus, Dermatophagoides farina)			
Anafilaksja	Adrenalinum	1,00	1,00	0,08
Atopowe zapalenie skóry	Hydrocortizoni acetatas	0,275	0,50	0,01
	Mometasoni furoas	0,275	0,50	0,03
Asthma	Fenoteroli hydrobromidum	0,55	0,70	0,04
	Salbutamolium	0,55	0,60	0,01
	Salbutamolium	0,55	0,60	0,01
	Formoteroli fumaras	0,55	0,70	0,03
	Formoteroli fumaras dihydricus	0,55	0,70	0,03
	Salmeterolum	0,55	0,70	0,06
	Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	0,55	0,70	0,14
	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	0,55	0,70	0,04
	Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	0,55	0,30	0,10
	Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	0,55	0,70	0,10
	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	0,55	0,70	0,05
	Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus	0,55	0,30	0,11
	Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	0,55	0,70	0,11
	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	0,55	0,70	0,07
	Budesonidum	0,55	0,70	0,05
	Ciclesonidum	0,55	0,70	0,07
	Fluticasoni propionas	0,55	0,70	0,13
	Budesonidum	0,55	0,70	0,01
	Budesonidum	0,55	0,70	0,01
	Budesonidum	0,55	0,70	0,05
	Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum	0,55	0,70	0,05
	Ipratropii bromidum	0,55	0,50	0,03
	Montelukastum	0,55	0,50	0,07
	Methylprednisoloni acetatas	0,7	0,50	0,03
	Methylprednisolonu m	0,55	0,40	0,02
	Prednisolonum	0,55	0,40	0,02
Prednisonum	0,55	0,40	Brak danych	
POCHP	Tiotropium	0,00	0,00	0,28

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	Methotrexatum	0,675	0,60	0,04
	Ibuprofenum	0,675	0,60	0,01
Eozynofilowe zapalenie przetyku	Budesonidum	0,525	0,60	Brak danych
Grypa	Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	0,125	0,20	0,06
	Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)	0,125	0,20	0,11
Cukrzyca	Insulinum aspartum	0,7875	0,95	0,75
	Insulinum glulisinum	0,7875	0,95	0,71
	Insulinum humanum	0,7875	0,95	0,04
	Insulinum lisprum	0,7875	0,95	0,45
	Insulinum detemirum	0,7875	0,95	0,38
	Insulinum glarginum	0,7875	0,95	0,35
	Glucagoni hydrochloridum	0,7875	1,00	0,01
Mukowiscydoza i zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	Pancreatinum	0,8	0,90	0,71
Stwardnienie rozsiane	Tizanidinum	0,45	0,50	0,06
	Oxybutynini hydrochloridum	0,45	0,50	0,03
	Methylprednisolonum	0,45	0,40	0,37
Krzywica	Colecalciferolum	0,225	0,60	0,01
Łuszczyca i łuszczyca owłosionej skóry głowy	Calcipotriolum + Betamethasonum	0,325	0,70	0,18
HPV	Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)	0,475	0,80	0,45
Stany zapalne oka	Gentamicinum	0,275	0,70	0,01
Jaskra	Timololum	0,1625	0,70	0,01
Dna moczanowa	Allopurinolum	0,425	0,90	0,02
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	Acenocoumarolum	0,475	0,80	0,04
	Warfarinum natricum	0,475	0,80	0,09
	Enoxaparinum natricum	0,475	0,90	0,08
	Nadroparinum calcicum	0,475	0,90	0,13
Zaburzenia rytmu serca	Propafenoni hydrochloridum	0,5875	0,60	0,10
	Amiodaroni hydrochloridum	0,5875	0,70	0,03
	Propranololi hydrochloridum	0,6125	0,70	0,04
	Sotalolum	0,6125	0,50	0,05
	Bisoprololi fumaras	0,5875	0,60	0,02
	Metoprololi tartras	0,5875	0,60	0,06
Niewydolność serca	Ivabradinum	0,5375	0,50	0,09
	Spirolactonum	0,60	0,70	0,05

Przewlekła choroba nerek u dzieci	Doxazosini mesilas	0,5375	0,30	0,04
	Doxazosinum	0,5375	0,30	0,14
Niedoczynność tarczycy	Levothyroxinum natricum	0,4625	1,00	0,04
Nadciśnienie tętnicze				
	Amlodipinum	0,5375	0,50	0,09
	Enalapriili maleas	0,5375	0,50	0,04
	Lisinoprilum	0,5375	0,50	0,07
	Perindoprilum	0,5375	0,50	0,12
	Perindoprilum argininum	0,5375	0,50	0,16
	Ramiprilum	0,5375	0,50	0,09
	Candesartanum cilixelili	0,5375	0,50	0,08
	Losartan potassium	0,5375	0,50	Brak danych
	Losartanum	0,5375	0,50	Brak danych
	Losartanum kalicum	0,5375	0,50	0,10
	Telmisartanum	0,5375	0,50	0,09
	Valsartanum	0,5375	0,50	0,10
Niedoczynność kory nadnerczy	Fludrocortisonum	0,4625	1,00	0,07
	Hydrocortisonum	0,4625	1,00	0,06
Nadpobudliwość psychoruchowa u dzieci	Methylphenidati hydrochloridum	0,25	0,70	0,23
	Atomoxetinum	0,25	0,70	0,18
Hipokaliemia	Kalii chloridum	0,275	0,70	0,02
Transseksualizm	Estradiolum	0,50	0,60	0,08
	Estradiolum	0,50	0,60	0,06
Trądzik	Cyproteroni acetatas + Ethinylestradiolum	0,15	0,60	0,06
Antykoncepcja	Ethinylestradiolum + Levonorgestrelum	0,15	0,60	0,03

\* Ocena mesalazinum i sulfasalazinum odnosi się do stosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna, a nie WZJG.

## Uzasadnienie

*Rada Przejrzystości tworząc ranking produktów leczniczych brała pod uwagę wskazane w zleceniu Ministerstwa Zdrowia kryteria oceny, którym przypisano wymienione powyżej wartości liczbowe.*

*Dokonując oceny Rada uwzględniła:*

- A. zaspokojenia potrzeb zdrowotnych dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia przez wymienione substancje, w tym znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z określonej powyżej populacji – w skali od 0 do 1 gdzie im większa wartość rankingowa tym znaczenie jednostki chorobowej jest większe;*
- B. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wymienionych substancji u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1, gdzie im większa wartość rankingowa tym znaczenie jednostki chorobowej jest większe;*

C. aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków i wskazań refundacyjnych oraz zwiększenia dostępności do terapii po wprowadzeniu dodatkowego finansowania – w skali do 0 do 1.

W pkt. C Rada korzystała ze wzoru (gdzie K- koszt produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, Kmax – koszt maksymalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, spośród wszystkich ocenianych leków):  $Ocena = K / Kmax$ . W kategorii C, im niższa wartość rankingu, tym aktualna dostępność dla pacjenta jest większa.

Wartości w poszczególnych kategoriach (w szczególności kryterium A i B) zostały uzgodnione w trybie dyskusji i głosowania na podstawie punktacji przydzielonej przez członków Rady biorących udział w posiedzeniu.

W odniesieniu do leków, które w kategorii B uzyskały wartość „0” Rada uważa, że leki: solifenacini succinas, tolterodini hydrogenotartras, tolterodini tartras, megestroli acetate, levomepromazine, haloperidolum, haloperidoli decanoas, sertindolum, flupentixolum, zuclopenthixolum, zuclopenthixoli decanoas, tiotropium, nie powinny znaleźć się na liście z uwagi na brak danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lub nieadekwatność wskazań w ocenianej populacji.

Rada stoi na stanowisku, że lista darmowych leków w populacji dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia powinna być cyklicznie weryfikowana przez AOTMiT z udziałem Konsultantów Krajowych w poszczególnych dziedzinach medycyny, aby dostosować ją do aktualnej wiedzy medycznej oraz zapewnić aktualność listy.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.11.2023 „Opracowanie w sprawie oceny efektywności w populacji osób poniżej 18 roku życia”; data ukończenia: 28 lipca 2023 r. oraz „Aneksu do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 65 roku życia” nr: OT.422.0.12.2023, data ukończenia: 28 lipca 2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 81/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku  
w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu  
lekowego B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub  
raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”

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

- *Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325,*
- *Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318,*

*w ramach programu lekowego „B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, o najniższej przeżywalności, szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek. Rokowanie w raku jajnika jest zależne m.in. od obecności mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2 – lepsze rokowanie w przypadku stwierdzenia mutacji oraz nawrotu choroby, gdzie wraz z kolejnymi nawrotami skraca się czas trwania okresu wolnego od progresji choroby jak również trudniej jest uzyskać zadowalającą odpowiedź na terapię.*

*Według zapisów zmienionego programu lekowego olaparyb w monoterapii miałby być stosowany w leczeniu nawrotowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, po wcześniejszym zastosowaniu przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny).*

*Zatem wniosek dotyczy rozszerzenia obecnie refundowanego wskazania o pacjentki bez mutacji w genach BRCA1/2.*

*Wnioskodawca jako komparator dla produktu Lynparza obrał brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo) lub niraparyb (produkt leczniczy Zejula) z uwagi*

na wysokie prawdopodobieństwo refundacji w niedalekiej przyszłości w analogicznym wskazaniu.

#### Dowody naukowe

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane uwzględniające wyniki dla populacji pacjentów bez mutacji BRCA – badanie STUDY-19, porównujące olaparyb względem placebo. Subpopulacja pacjentów z BRCAwt była stosunkowo niewielka (w grupie przyjmującej olaparyb N=57, w grupie placebo N=61), a status BRCA sprawdzano retrospektywnie. Dla porównania olaparybu z niraparybem przeprowadzono natomiast porównanie pośrednie, które cechowały się pewnymi ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w populacji. W badaniu STUDY-19 w subpopulacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, z BRCA typu dzikiego (BRCAwt), w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść olaparybu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego. Ponadto nie zaobserwowano różnic w objawach związanych z chorobą lub wskaźnikami poprawy jakości życia.

W badaniu STUDY-19 pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zatem kalkulację minimalnej wielkości badanej próby, która z dużym prawdopodobieństwem pozwoli na statystyczne potwierdzenie założeń badania, przeprowadzono w odniesieniu do PFS a nie do przeżycia całkowitego (OS). W badaniu STUDY-19 subpopulacja pacjentów z BRCAwt była stosunkowo niewielka (w grupie przyjmującej olaparyb N=57, w grupie placebo N=61). Zgodnie z opinią NICE przedstawioną w rekomendacji z 2023 r. (TA908) wyniki badania STUDY-19 powinny być traktowane z pewną ostrożnością, m.in. ze względu na fakt, że mutację w genach BRCA sprawdzano retrospektywnie.

Przedstawiono trzy rekomendacje odnoszące się do leczenia olaparybem szerszej populacji, tj. chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności mutacji BRCA. Dwie z nich (NICE 2023 i SMC 2021) ograniczają jednak zalecenie do pacjentek, u których wykryto mutację BRCA 1/2, a dodatkowym ograniczeniem jest podpisanie z producentem umowy handlowej, która poprawia efektywność kosztową leku. Agencja NICE ograniczyła ponadto rekomendację do chorych leczonych wcześniej min. 2 cyklami chemioterapii opartej na platynie.



### Problem ekonomiczny

*Analiza wnioskodawcy wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza w porównaniu do standardowej opieki medycznej jest droższe i skuteczniejsze zarówno w wariacie z RSS jak i bez RSS. Obie wartości wskaźnika ICUR przekraczają wartość progową kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.*

*Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wiąże się z licznymi ograniczeniami. Szczególna niepewność wiąże się z oszacowaniami populacji docelowej i brak wiarygodnych danych dotyczących odsetka pacjentek z mutacją BRCA oraz liczby pacjentek poddanych diagnostyce w jej kierunku. Wiarygodność oszacowań jest trudna do zweryfikowania, ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej oraz brak szczegółowych danych NFZ dotyczących np. wykonywania testów na obecność BRCA. Jednocześnie oszacowania zostały oparte o dane KRN dla pacjentów poniżej 18 roku życia (od 15 roku życia), podczas gdy wnioskowana populacja to pacjenci powyżej 18 roku życia.*

*We wszystkich krajach finansowanie produktu leczniczego Lynparza jest ograniczone do chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej wyłącznie z mutacją BRCA1/2. W żadnym z wymienionych krajów refundacja nie dotyczy pacjentów bez mutacji BRCA1/2.*

### Główne argumenty decyzji

- *Lek nie poprawia przeżyć całkowitych i nie jest efektywny kosztowo, pomimo uwzględnienia proponowanego RSS.*
- *Lek nie jest refundowany w żadnym z krajów UE i EFTA u chorych bez mutacji BRCA1/2.*

### **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. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.17.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu »Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)«”; data ukończenia 20 lipca 2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 82/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku  
w sprawie oceny leku Crysvida (burosumab) w ramach programu  
lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną  
z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)”

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

- *Crysvida (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003915,*
- *Crysvida (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003922,*
- *Crysvida (burosumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiolka, GTIN: 05038903003939,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)”.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Rodzinna krzywica hipofosfatemiczna jest uwarunkowana genetycznie tubulopatią, w której izolowany defekt cewkowej reabsorpcji fosforanów oraz upośledzenie syntezy 1,25(OH)2D3 prowadzą do znacznych deformacji kości i niedoboru wzrostu. Dziedziczy się jako cecha związana z chromosomem X, w sposób dominujący. Hipofosfatemia jest wynikiem hiperfosfaturii, spowodowanej upośledzonym rozkładem fosfatoniny FGF-23, oraz zmniejszonego jelitowego wchłaniania fosforanów z powodu upośledzenia syntezy 1,25(OH)2D3.*

*Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1), które wiąże się z czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), hamując jego aktywność. W wyniku hamowania FGF23 burosumab zwiększa kanalikowe wchłanianie zwrotne fosforanów w nerkach oraz stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D w surowicy.*

*Produkt leczniczy Crysvida ma status leku sierocego, jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (ang. X-*

*linked hypophosphataemia, XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych oraz do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z czynnikiem FGF23 w onkogenicznej osteomalacji związanej z fosfaturowymi guzami mezenchymalnymi, których nie można poddać leczniczej resekcji albo zlokalizować, u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat oraz u osób dorosłych.*

#### Dowody naukowe

*We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazuje się, iż niezwłocznie po postawieniu diagnozy XLH zaleca się wdrożenie leczenia konwencjonalnego, na które składa się stosowanie doustnego fosforu i aktywnej postaci witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol).*

*Wytyczne RACGP 2022, González-Lamuno 2022, BPABG 2020 oraz Haffner 2019 wskazują, iż jeśli to możliwe należy wdrożyć leczenie burosumabem u dzieci z XLH  $\geq 1$  r.ż. Natomiast wytyczne González-Lamuno 2022 oraz Haffner 2019 precyzują dodatkowo, że leczenie należy wdrożyć u dzieci i młodzieży z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiologicznych, która jest oporna na konwencjonalne leczenie lub występują powikłania związane z konwencjonalną terapią lub pacjent jest niezdolny do przestrzegania konwencjonalnej terapii. Przy czym należy zaznaczyć, iż nie zaleca się stosowania skojarzenia burosumabu z konwencjonalnym leczeniem (RACGP 2022, González-Lamuno 2022 oraz Haffner 2019).*

*Badanie CL301 (publikacje: Imel 2019, Padidela 2021): badanie RCT fazy III, otwarte, porównujące BUR z TK u chorych w wieku od 1 do  $\leq 12$  r.ż. stanowi podstawę analizy klinicznej dla populacji dzieci w wieku 1-12 lat (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej w ramach programu lekowego. W badaniach klinicznych dla populacji pediatrycznej (badanie CL301, CL201, CL205) nie uczestniczyli chorzy w wieku 13-17 lat. U chorych w wieku 13-17 lat wg opisów przypadków obserwowano korzystny efekt burosumabu, zbliżony z tym obserwowanym w badaniach klinicznych.*



#### Problem ekonomiczny

*Spośród wszystkich rzadkich krzywic uwarunkowanych genetycznie krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X rozpoznawana jest najczęściej, a jej częstość szacuje się na 1/20 000 urodzeń. Brak jest dokładnych danych na temat liczby chorych w Polsce. Według danych NFZ w latach 2014-2022*

*(I połowa) liczba pacjentów pediatrycznych <18 r.ż. (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie E83.3 – Zaburzenia przemian fosforu (jako główne lub współistniejące) wyniosła od 201 w roku 2014 do 419 w roku 2021. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej do leczenia mogłoby kwalifikować się około 63 pacjentów.*

*Ze względów formalnych oszacowania ceny leku, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER dla ww. populacji powinny zostać również przeprowadzone.*

#### Główne argumenty decyzji

- 1. Crysvida (burosumab) jest droższy (ponad 10x przekroczenie progu opłacalności jaki wynika z ustawy o refundacji), ale skuteczniejszy o terapii konwencjonalnej.*
- 2. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wynik analizy podstawowej, w której terapia BUR jest terapią droższą i skuteczniejszą od terapii konwencjonalnej i równocześnie jest nieefektywna kosztowo.*
- 3. Brak jest długoterminowych danych potwierdzających stały efekt terapeutyczny BUR wykraczający poza okres obserwacji z badań klinicznych oraz efekt utrzymujący się po zakończeniu leczenia.*

**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. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.18.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Crysvida (burosumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD-10 E.83.3)«”; data ukończenia 20 lipca 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Kyowa Kirin Holdings B.V.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Kyowa Kirin Holdings B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 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:** Kyowa Kirin Holdings B.V.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 83/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku  
w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu  
lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub  
z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN: 05055813900103, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”, w ramach nowej grupy limitowej - pod warunkiem znacznego obniżenia ceny bądź wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka, który znacząco obniży koszty terapii.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Zespół padaczkowy jest zespołem kliniczno-elektro-encefalograficznym, charakteryzującym się zbiorem określonych cech. W większości przypadków zespoły te są genetycznie uwarunkowane i mają ścisły związek z aspektami rozwoju mózgu. Wyróżnia się je na podstawie typowego wieku zachorowania, specyficznego wzorca EEG (elektroencefalografii), typu napadu i innych cech, które tworzą zespół padaczkowy.*

*W wieku dziecięcym i młodzieńczym występują zespoły padaczkowe, które możemy podzielić ze względu na ich ewolucję na dwie grupy:*

- 1) zespoły padaczkowe, które rozpoczną się i ulegną remisji w wieku dziecięcym;*
- 2) zespoły padaczkowe, które przetrwają do wieku młodzieńczego i dorosłego.*

*Zespół Dravet (DS) – ciężka miokloniczna padaczka niemowląt, zespół ten jest wywoływany mutacją genu SCN1A kodującego kanał sodowy (zaburzenie tego samego genu występuje w uogólnionej padaczce z drgawkami gorączkowymi). Etiologia około 20% pacjentów z DS pozostaje nieznana i prawdopodobnie biorą w tym udział dodatkowe geny. Rzadziej stwierdza się nieprawidłowości w genach: SCN9A, SCN2B, PCDH19, GABRG2, GABRA1 i STXBP1.*

*Zespół Lennox-Gastauta (LGS) – nie znaleziono pojedynczej przyczyny występowania zespołu. Uważa się, że około 2/3 przypadków jest związanych*

z istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi, np. nieprawidłowy rozwój kory mózgowej (dysplazja korowa), wrodzone infekcje, udar mózgu, uraz, zmniejszone zaopatrzenie w tlen przed porodem (niedotlenienie okołoporodowe) lub infekcje ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowych. U wielu chorych z zespołem LGS występuje epilepsja rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym (skurcze dziecięce) lub choroba pokrewna – zespół Westa, przed pojawieniem się klinicznych cech LGS. Genetycznej predyspozycji LGS dotychczas nie ujawniono.

Zespołowi Dravet i zespołowi Lennox-Gastauta przypisany jest kod G40.4 - Inne postaci uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych według klasyfikacji ICD-10. Rokowanie w DS jest złe. Napady utrzymują się, występują także zmiany w badaniu neurologicznym (uogólniona niezgrabność, drżenie, niekiedy ataksja i objawy piramidowe) oraz ciężkie upośledzenie umysłowe w 50% przypadków. DS ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu. Leczenie przeciwdrgawkowe jest mało skuteczne. Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół LGS należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%. Większość pacjentów (90%) ma napady w ciągu całego życia, ponieważ leki nie kontrolują w pełni napadów, a kłopoty intelektualno-behawioralne wymagają stałej opieki nad chorym. Współistniejące choroby neurologiczne, w tym przedłużające się napady padaczkowe i stan padaczkowy, są skorelowane ze śmiertelnością, a zwłaszcza nagłą nieoczekiwaną śmiercią w padaczcze.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Epidyolex (kannabidiol) definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”. Populację spełniającą kryteria włączenia do wnioskowanego programu stanowią pacjenci  $\geq 2$  r.ż. z rozpoznaniem zespołu Lennox-Gastauta lub zespołu Dravet, w którym napady padaczkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania leków w programie, Epidyolex należy stosować w połączeniu z klobazamem jako lek wspomagający w przebiegu DS oraz LGS, co jest zgodne z aktualnymi zapisami ChPL Epidyolex. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Epidyolex, który może być stosowany u chorych na DS, LGS lub TSC (zespół stwardnienia guzowatego, ang. tuberous sclerosis complex).

#### Dowody naukowe

- W badaniu **GWPCARE2** procentowa redukcja napadów drgawkowych wyniosła 60,9% vs 37,6% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia wyniósł



0,63 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0042$ )). Procentowa redukcja napadów ogółem wyniosła 66% vs 41% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0003$ )). Z kolei liczba dni bez napadów drgawkowych na 28 dni wyniosła 5,3 dnia vs 2,6 dnia dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0015$ )). Zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o  $\geq 75\%$  stwierdzono u 36% vs 10% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,008$ )). Natomiast zmniejszenie częstości napadów drgawkowych o  $\geq 50\%$  stwierdzono u 55,6% vs 36,6% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej ( $p=0,080$ )). Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna stwierdzono u 73% vs 42% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,003$ )).

- **Badanie GWPCARE3** (zespół Lennox-Gastauta) Procentowa redukcja napadów padaczkowych z upadkiem wyniosła 45,6% vs 22,7% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB. Efekt leczenia wyniósł 0,70 na korzyść CBD10 + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0355$ )). Procentowa miesięczna redukcja napadów padaczkowych ogółem wyniosła 53% vs 25% dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0025$ )). Z kolei liczba dni bez napadów padaczkowych z upadkiem na 28 dni wyniosła 6,7 dnia vs 3,4 dnia dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,0259$ )). Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o  $\geq 75\%$  stwierdzono u 11% vs 3% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej ( $p=0,198$ )). W przypadku zmniejszenia częstości napadów padaczkowych z upadkiem o  $\geq 50\%$  stwierdzono je u 40,5% vs 21,6% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej ( $p=0,083$ )). Z kolei zmniejszenie częstości napadów padaczkowych z upadkiem o  $\geq 25\%$  stwierdzono u 65% vs 51% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (brak istotności statystycznej ( $p=0,240$ )). Osiągnięcie poprawy w ocenie ogólnego wrażenia zmiany stanu przez pacjenta oraz opiekuna stwierdzono u 76% vs 46% pacjentów dla CBD10 + CLB vs PLC + CLB (różnica istotna statystycznie ( $p=0,010$ )).
- **Badanie GWPCARE2 i GWPCARE1B** (zespół Dravet) – łączne dane z publikacji Gunning 2021. Oba badania dotyczyły populacji pacjentów z DS, gdzie CBD stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC). Do badań GWPCARE1B oraz GWPCARE2 włączono pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z DS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 4 napadów drgawkowych podczas okresu początkowego. Badania obejmowały 14 tygodniowy okres leczenia, w tym 2 tygodnie zwiększania dawki,

- a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego. W ramach SoC w badaniach GWPCARE1B oraz GWPCARE2 CLB stosowało ogółem u około 65% pacjentów. W kwestii procentowej redukcji napadów drgawkowych zastosowanie CBD20 + CLB wiązało się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,64 (95% CI: 0,50; 0,81) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB ( $p=0,0003$ ).*
- **Badanie *GWPCARE3 i GWPCARE4*** (zespół Lennox-Gastauta) – łączne dane z publikacji Gunning 2021 Oba badania dotyczyły populacji pacjentów z LGS, gdzie CBD stosowano jako lek wspomagający w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SoC). Do badań GWPCARE3 oraz GWPCARE4 włączano pacjentów w wieku od 2 do 55 lat z LGS, z niekontrolowanymi napadami po zastosowaniu wcześniejszego leczenia AEDs oraz pacjentów, u których odnotowano wystąpienie co najmniej 2 napadów padaczkowych z upadkiem na tydzień w analizowanym okresie początkowym. Badania obejmowały 14 tygodniowy okres leczenia, w tym 2 tygodnie zwiększania dawki, a następnie 12 tygodni leczenia podtrzymującego. W ramach SoC w badaniach GWPCARE3 oraz GWPCARE4 CLB stosowało ogółem około 50% pacjentów. W kwestii procentowej redukcji napadów padaczkowych z upadkiem zastosowanie CBD20 + CLB wiązało się z większą redukcją liczby napadów drgawkowych w porównaniu z PLC + CLB. Obliczony przez autorów publikacji wynik metaanalizy dla efektu leczenia wyniósł 0,51 (95% CI: 0,41; 0,63) i jest istotny statystycznie na korzyść CBD20 + CLB ( $p<0,0001$ ).
  - **Bezpieczeństwo** – większość raportowanych, w powyższych badaniach, zdarzeń niepożądanych miała łagodny i umiarkowany stopień nasilenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania CBD + CLB należały: senność, gorączka, zmniejszenie apetytu, biegunka oraz zapalenie płuc.
  - **Kannabidiol (CBD)** rekomendowany jest przez wytyczne polskie PTE 2019 (wytyczne dot. leczenia dorosłych pacjentów), jako terapia dodana w III linii leczenia zespołu Lennox-Gastauta oraz zespołu Dravet. Autorzy szkockiej rekomendacji SIGN 2021 wskazują, że kannabidiol można rozważyć jako terapię wspomagającą w połączeniu z klobazamem dla dzieci powyżej 2 r.ż. w obu zespołach padaczkowych będących przedmiotem niniejszej oceny. W przypadku wytycznych NICE 2022 połączenie kannabidiolu z klobazamem należy rozważyć u dzieci powyżej 2 r.ż. jako opcję leczenia uzupełniającego drugiego rzutu w przypadku DS lub jako leczenie trzeciego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS.

### Problem ekonomiczny

*DS: Częstość występowania około 1/20 000 urodzeń. Częstość występowania szacuje się na niepewną, prawdopodobnie około 3/100 000. Uważa się, że DS odpowiada za około 7% wszystkich ciężkich padaczek rozpoczynających się przed ukończeniem 3 roku życia.*

*LGS: Częstość występowania około 1/4000 urodzeń. Szacunki rozpowszechnienia są niepewne, prawdopodobnie około 15/100 000. Uważa się, że LGS odpowiada za 1-4% wszystkich padaczek dziecięcych. U blisko połowy chorych jest on konsekwencją ewoluowania zespołu Westa.*

*Ostatecznie maksymalną liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym Epidyolex w ramach programu lekowego (populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym) oszacowano na:*

[Redacted]

*Objęcie refundacją produktu Epidyolex w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:*

- *zwiększą się o [Redacted] w kolejnych pięciu latach horyzontu analizy po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.*

### Główne argumenty decyzji

- *Terapia skuteczniejsza i droższa od dostępnej standardowej opieki medycznej/komparatorów.*
- *Badania kliniczne potwierdzające skuteczność.*
- *Liczne rekomendacje kliniczne i refundacyjne.*
- *Produkt refundowany w większości krajów Wspólnoty także tych o podobnym do polskiego PKB.*

**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. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.19.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)«”; data ukończenia: 20.07.2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GW Pharma (International) B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem GW Pharma (International) B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GW Pharma (International) B.V.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 84/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku  
w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu  
lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem  
stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Epidyolex (kannabidiol), roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka 100 ml + 2 strzykawki 1 ml + 2 strzykawki 5 ml, GTIN 05055813900103, w ramach programu lekowego „Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem:*

- 1) obniżenia kosztu leku co najmniej do poziomu gwarantującego efektywność kosztową (w wariantcie bez uwzględniania efektów związanych z opiekunami pacjentów),*
- 2) wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka opartego na ocenie skuteczności – w przypadku wykazania braku skuteczności w pierwszej ocenie (po pierwszych 4 miesiącach) koszty ponosi podmiot odpowiedzialny,*
- 3) modyfikacji programu lekowego:*
  - obowiązek monitorowania częstości napadów zgodnie z obowiązującym standardem,*
  - raportowanie powinno obejmować co najmniej liczbę i rodzaj zdarzeń niepożądanych,*
  - kryterium skuteczności jest rozumiane jako co najmniej 50% redukcja częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowych,*
  - kryterium skuteczności jest oceniane co 4 miesiące.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Stwardnienie guzowate (ang. tuberous sclerosis complex - TSC) jest dziedziczną w sposób autosomalny dominujący (mutacja genu TSC1 na chromosomie 9 lub TSC2 na chromosomie 16), postępującą chorobą, należącą do chorób określanych jako dysplazje neuroektodermalne lub fakomatozy. Choroba charakteryzuje się rozwojem zmian rozrostowych we wczesnym okresie życia, wadami rozwojowymi oraz wrodzonymi guzami układu nerwowego, skóry i narządów wewnętrznych.*

Zapadalność była szacowana wielokrotnie i generalnie mieści się w przedziale od 1:6 000 do 1:10 000 żywych urodzeń. W Polsce, na podstawie danych z ostatnich 5 lat odnotowano średnią zapadalność na poziomie 1:14 000 żywych urodzeń.

Objawy neurologiczne związane są z liczbą i lokalizacją guzków korowych. Obecność guzów w okolicy ciemieniowo-potylicznej wiąże się z częstszym występowaniem padaczki. Padaczka jest najczęstszym objawem neurologicznym TSC, występującym u 60–90% pacjentów. Częściej występuje u dzieci i w grupie wiekowej do 14 r.ż. dotyka 90% pacjentów, ze szczytem występowania w 1 r.ż. Napady padaczkowe w TSC źle odpowiadają na leczenie. Lekiem z wyboru w niemowlęcych drgawkach mioklonicznych (zespół Westa – wskazanie rejestracyjne wnioskowanego leku) jest wigabatryna. Natomiast w przypadku uogólnionych i ogniskowych napadów drgawkowych stosuje się różne leki przeciwdrgawkowe. Około 50% pacjentów charakteryzuje jednak lekooporność. W populacji polskiej 2 018 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stosuje refundowane leczenie przeciwpadaczkowe, a lekooporna padaczka może dotyczyć 856 osób z tej populacji.

W Polsce refundowane są leki przeciwpadaczkowe w refundacji aptecznej oraz ewerolimus w programie lekowym obejmującym osoby ze stwardnieniem guzowatym.

#### Dowody naukowe

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kannabidiolu w dawce 25 mg/kg m.c./dobę w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu z PLC z terapią standardową: GWPCARE6 (Thiele 2021, raport EMA, Wu 2022, clinicaltrials.gov), obejmujące pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, a także badanie GWPCARE6 OLE (Thiele 2022a, Wheless 2021, Thiele 2022b) będące przedłużoną fazą otwartą badania GWPCARE6.

Ponadto, wnioskodawca włączył 1 badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, dostępne w formie abstraktu konferencyjnego (Weinstock 2021) oraz 2 badania wtórne dotyczące wnioskowanej populacji (Lattanzi 2021 obejmujący wyłącznie dane z badania GWPCARE6 oraz Stockings 2018 w którym w odniesieniu do analizowanego wskazania przedstawiono dane z jednego badania obserwacyjnego obejmującego 18 pacjentów z TCS).

W zakresie skuteczności klinicznej wyniki badania GWPCARE6 wskazują, że CBD 25+SoC był IS lepszy niż PLC+SoC w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie napadów padaczkowych związanych z TSC - redukcja procentowa w stosunku do grupy kontrolnej o 30,1% (95% CI: 13,9%; 43,3%)), a także części drugorzędowych punktów końcowych. Kannabidiol w dawce 25 mg/kg/dobę dodany do standardowej terapii okazał się IS lepszy niż placebo w skojarzeniu z terapią

standardową w zakresie  $\geq 75\%$  zmniejszenia częstości napadów padaczkowych związanych z TSC, części punktów ocenianych w skali PGIC (duża poprawa, brak zmian) i części punktów końcowych ocenianych w skali S/CGIC (poprawa ogółem, bardzo duża poprawa, brak zmian). Dla pozostałych punktów końcowych terapia ocenianą interwencją była porównywalna z terapią komparatorem.

Jakość życia u pacjentów biorących udział w badaniu GWPCARE6 - zarówno w skali QOLCE, odnoszącej się do pacjentów w wieku 2-18 lat, jak i w skali QOLIE 31 P, odnoszącej się do pacjentów w wieku  $\geq 19$  lat różnice pomiędzy terapią kannabidiolem w dawce 25 mg/kg/dobę dodanym do terapii standardowej a placebo w skojarzeniu z terapią standardową nie były istotne statystycznie.

W 3-letni okresie obserwacji w badaniu GWPCARE6 OLE wyniki dotyczące zmniejszenia częstości napadów z okresu obserwacji wynoszącego 156 tygodni oraz jakości życia z okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. i 104 tyg. wskazują, że efekt terapii kannabidiolem w dawce  $\leq 25$  mg/kg/dobę dodanym do terapii standardowej utrzymywał się w czasie.

Dodanie kannabidiolu do standardowej terapii powodowało IS częściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TE-SAEs) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TE-AEs), ponadto IS różnice odnotowano wyłącznie w zakresie parametru RD dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (częściej występowały u pacjentów otrzymujących kannabidiol).

Odnalezione dowody z badań rzeczywistej praktyki klinicznej nie pozwalają w jednoznaczny sposób określić, jakie dawki kannabidiolu były stosowane u pacjentów z TSC.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacji pozytywne (HAS 2021, G-BA 2021, NCPE 2021), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2023, SMC 2022) dotyczące stosowania leku Epidyolex w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC) u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych.

Rekomendacje warunkowe odnosiły się do konieczności zapewnienia leku w cenie zapewniającej efektywność kosztową oraz zapewnienia oceny skuteczności klinicznej po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii kannabidiolem. Dodatkowo HAS w swoim dokumencie oprócz pozytywnego stanowiska dla leczenia populacji z padaczką lekooporną, przedstawił negatywne stanowisko dla stosowania kannabidolu u pacjentów, którzy nie są oporni na leki.

#### Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 2 dokumenty dotyczące leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z TSC: polskie wytyczne Józwiak 2020, Międzynarodowych Grup ds. konsensus leczenia TSC z 2021 roku (International TSC Consensus Group).



wskazujące na możliwość stosowania ewerolimusu i kannabidiolu, przy czym łączne ich stosowanie nie jest zalecane.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami analizy wrażliwości wykorzystującymi dawki z badania klinicznego stosowanie kannabidiolu + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. ICUR znacznie przekracza ustawowy próg użyteczności kosztowej. Objęcie refundacją spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego o kilkadziesiąt milionów złotych.

#### Główne argumenty decyzji

- Dowody naukowe wskazują na umiarkowane korzyści i akceptowalne bezpieczeństwo stosowania kannabidiolu we wnioskowanej populacji.
- Technologia nie jest efektywna kosztowo, konieczne jest obniżenie ceny.
- Niepewność w zakresie odpowiedzi klinicznej wymusza modyfikację programu lekowego i warunków finansowania.

#### **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. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.23.2023 „Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego (ICD-10 G40.4)”; data ukończenia 19.07.2023 r.



**Stanowisko Rady Przejrzystości**  
**nr 85/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku**  
**w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrektynib) w ramach programu**  
**lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu**  
**receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”**

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

- *Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891,*
- *Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., GTIN: 07613326024624,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Zdaniem Rady zapisy Programu Lekowego należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia, który to odstęp nie powinien przekraczać 3 miesięcy.*

**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 w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:*

- *Rozlytrek (entrektynib) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891,*
- *Rozlytrek (entrektynib) kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., GTIN: 07613326024624*

*we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Zgodnie z zapisami programu lek ma być stosowany u chorych z guzem litym z obecnością fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne.*

Produkt leczniczy Rozlytrek (entrektytib) jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.6 u chorych na raka płuca z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej i kolejnej linii leczenia.

Dodatkowo MZ poprosił o weryfikację czy substancje czynne wskazane w załączonym programie lekowym (entrektytib i larotrektytib) można stosować zamiennie (np. w przypadku nadwrażliwości na jedną z nich) lub sekwencyjnie oraz wskazanie czy program lekowy należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego, dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia.

#### Dowody naukowe

Analizę kliniczną oparto o wyniki 4 jednoramiennych, otwartych badań klinicznych ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 i STARTRK-NG. Jako komparator uznano tzw. komparator globalny, rozumiany jako zbiór opcji terapeutycznych zastosowanych jako ostatnie przed rozpoczęciem terapii entrektytibem. Jako nadrzędne źródło wyników uznano nieopublikowane dane wnioskodawcy.

Wyniki badań w grupie dorosłych chorych zostały przedstawione w podziale na 3 subpopulacje, przedstawiono też wyniki dotyczące populacji pediatrycznej.

W grupie chorych dorosłych mediana OS dla populacji ogółem wyniosła 37,1 mies. Obiektywną odpowiedź na leczenie w populacji dorosłych chorych ogółem odnotowano u 61,3% pacjentów, odpowiedź wewnątrzczaszkowa u chorych z rozsiewem do mózgowia była podobna. W populacji pediatrycznej ogólną odpowiedź na leczenie odnotowano u 60,0% chorych. W populacji tej brak jest danych dot. przeżycia całkowitego czy przeżycia wolnego od progresji choroby.

Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi po zastosowaniu entrektytibu w populacji dorosłych chorych było zapalenie płuc, natomiast w populacji pediatrycznej było zapalenie płuc i gorączka. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 6,8% pacjentów w populacji dorosłych, nie wystąpiły one w populacji pediatrycznej.

Zdaniem Rady należy podkreślić, że w analizach Wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora larotrektytibu. Wnioskodawca wskazał jedynie ograniczenia związane z próbą przeprowadzenia takiego porównania. Analitycy Agencji odnaleźli, zarazem, badanie Garcia-Foncillas 2022, w którym porównano pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TRK: larotrektytibu z entrektytibem. Analiza wykazała, że larotrektytib wiązał się z istotnie statystycznie dłuższą medianą przeżycia całkowitego vs entrektytib ( $p < 0,05$ ) i nieistotnie statystycznie dłuższą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby ( $p = 0,07$ ). Odsetek obiektywnych odpowiedzi był podobny dla obu leków ( $p = 0,63$ ). Natomiast odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą był wyższy w populacji stosującej larotrektytib ( $p < 0,05$ ), jak również czas trwania

odpowiedzi był dłuższy u pacjentów stosujących larotrektytib ( $p < 0,05$ ). Profil bezpieczeństwa stosowania obu leków był podobny.

#### Problem ekonomiczny

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza użyteczności-kosztów wykazała, że zastosowanie leku Rozlytrek w miejsce komparatora zbiorczego jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR, po uwzględnieniu RSS, nie przekroczył progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Analiza wnioskodawcy wykazała też, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Rozlytrek w ramach programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. Model ekonomiczny wnioskodawcy cechuje się jednak licznymi ograniczeniami. W szczególności nie uwzględniono jako komparatora larotrektytibu.

Lek refundowany jest w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

#### Główne argumenty decyzji

Entrektytib wykazuje udokumentowaną skuteczność kliniczną, której miarą jest odsetek odpowiedzi wynoszący około 60%. Jednocześnie, korzyść w zakresie przeżyć całkowitych w porównaniu z komparatorem globalnym nie jest zadowalająco udokumentowana, a w przypadku porównania pośredniego z larotrektytibem przeżycia całkowite u chorych stosujących entrektytib były krótsze. Analizy te, ze względu na heterogenność populacji i niską jakość badań mają jednak ograniczoną wiarygodność. Stosowanie leku jest efektywne kosztowo w Polsce. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi entrektytib stanowić może opcję terapeutyczną u chorych z guzem litym z obecnością fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), u których wyczerpano inne formy leczenia.

#### Uwagi Rady

- zdaniem większości ekspertów nie ma naukowych dowodów na możliwość wymiennego stosowania entrektytibu i larotrektytibu, natomiast wcześniejsze leczenie innymi lekami hamującymi te same kinazy może powodować powstawanie oporności na entrektytib,
- w odniesieniu do dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia opinie ekspertów są rozbieżne. Zdaniem Rady, badania obrazowe dla monitorowania skuteczności leczenia powinny być wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące.

**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. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.20.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rozlytrek (entrektytib) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)«”; data ukończenia 20 lipca 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (Roche Polska Sp. z o. o. i Bayer Sp. z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane Roche Polska Sp. z o. o. i Bayer 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:** (Roche Polska Sp. z o. o. i Bayer Sp. z o.o.)