



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Protokół nr 50/2017**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 18 grudnia 2017 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Lucjusz Jakubowski
3. Agata Maciejczyk
4. Konrad Maruszczyk
5. Jakub Pawlikowski - uczestniczył w posiedzeniu od pkt 4.
6. Jerzy Stelmachów
7. Rafał Suwiński – prowadził posiedzenie
8. Piotr Szymański
9. Andrzej Śliwczyński - uczestniczył w posiedzeniu od pkt 4.
10. Marek Wroński – uczestniczył w posiedzeniu od pkt 4.

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku VENCLYXTO (venetoclaxum) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku VaxigripTetra – czterowalentna szczepionka przeciw grypie we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leków PETNIDAN SAFT, PETINIMID, ZARONTIN (ethosuximidum) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku NEXAVAR (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku OPDIVO (nivolumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0).
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku SPINRAZA (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD-10 G12.0).



10. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Program koordynacji profilaktyki złamań osteoporotycznych”.
11. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Dzienny Dom Opieki Medycznej w Gminie Miejskiej Kraków”.
12. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Profilaktyka i wczesne wykrywanie wad słuchu wśród uczniów klas pierwszych szkół podstawowych z terenu miasta Jastrzębie-Zdrój”,
  - 2) „Program szczepień profilaktycznych przeciw grypie dla gminy Grębów na lata 2018-2021”,
  - 3) „Program zwiększania dostępności do świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej dla mieszkańców Gminy Wojcieszów”,
  - 4) „Program badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka szyjki macicy wykonywanych w technologii LBC LIQUI - PREP LGM dla miasta Sandomierza na lata 2018-2020”.
13. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
14. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad 1.** Posiedzenie o godzinie 10:08 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Rafał Suwiński.

**Ad 2.** Rada przyjęła jednomyślnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Rafała Suwińskiego.

**Ad 3.** Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Na skutek zgłoszonego przez Rafała Suwińskiego konfliktu interesów związanego z firmą Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, został on jednomyślnie wyłączony z prac nad tematem objętym 8 punktem porządku obrad.

**Ad 4.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.1.2017 „Wniosek objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.

W trakcie trwania prezentacji, na posiedzenie przybyli: Jakub Pawlikowski, Andrzej Śliwczyński i Marek Wroński. Wszyscy złożyli odpowiednie oświadczenia dotyczące konfliktu interesów.

Następnie przeprowadzono konsultacje z [REDAKTOWANE], przedstawicielem [REDAKTOWANE]. Poinformował on, że choruje na przewlekłą białaczkę limfocytową od 4 lat. Pomimo zastosowania chemioterapii FCR wystąpił u niego bardzo szybki nawrót choroby, wobec czego nie było już alternatywy leczenia. Kontynuacja chemioterapii nie miała sensu, gdyż remisja była krótka - w przewlekłej białaczce limfocytowej każda kolejna standardowa chemioterapia będzie powodowała remisję krótszą niż poprzednia. W związku z tym, szukał innych opcji terapeutycznych – specjaliści z USA sugerowali konieczność podjęcia leczenia nowoczesnymi produktami. Udało mu się zakwalifikować do prowadzonego w Polsce badania klinicznego nad obecnie ocenianym lekiem. Po rozpoczęciu leczenia jego stan diametralnie się zmienił, a życie wróciło do normy. Już po 4 tygodniach leczenia produktem Venclyxto osiągnął pełną remisję. Czuje się bardzo dobrze, może nadal pracować oraz zajmować się swoją rodziną.

Na pytanie członka Rady, czy przed podjęciem leczenia przedmiotowym lekiem przyjmował ibrutynib, odpowiedział, że nie, ponieważ nie był on w tym czasie refundowany.

Prowadzący posiedzenie zwrócił uwagę, iż ibrutynib jest stosowany najczęściej we wcześniejszych liniach leczenia, przed lekiem Venclyxto i w Polsce nadal nie jest on dostępny dla wszystkich chorych. Jest dostępny tylko dla pacjentów z delecją 17p.

██████████ dodał, że na przewlekłą białaczkę limfocytową choruje coraz większa grupa młodych ludzi. Choroba ta ma bardzo agresywny przebieg, niestety przy braku delecji nie ma wskazań do leczenia nowoczesnymi lekami i pozostaje leczenie chemioterapią. W jego przypadku chemioterapia była bardzo trudna i związana z wieloma komplikacjami, które wyłączyły go z normalnego życia na prawie rok czasu. Stwierdził, że oceniany lek jest ostatnią szansą dla chorych. Zwrócił uwagę na fakt, że lek podawany będzie w ostatniej linii leczenia, a reakcja organizmu pacjenta przeleczonego standardowymi terapiami będzie inna niż przeleczonego chemioterapią pierwszoliniową.

Po zakończonych konsultacjach, swoją propozycję stanowiska przedstawił Rafał Suwiński. Stwierdził, iż jest za mało danych na temat leku, chociaż wiadome jest, że wykazuje aktywność w przewlekłej białaczce limfocytowej. Jest zarejestrowany w leczeniu chorych zarówno z, jak i bez delecji 17p, u których nie powiodły się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B, czyli na przykład ibrutynibu. Kluczowe badanie – M14-032 zostało zaktualizowane dosłownie w ostatnich dniach – Jones 2017 - jednak mediana okresu obserwacji chorych w tym badaniu to przedział od 12 do 19 miesięcy, czyli dosyć krótki okres obserwacji dla przewlekłej białaczki limfocytowej. W analizach wnioskodawcy nie ma odniesienia do tego badania. Oparto się w nich na pracach, gdzie okres obserwacji był jeszcze krótszy i wynosił od 9 do 13 miesięcy. Stosowanie leku wiąże się z wysoką toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3./4. odnotowano u 71% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi były neutropenia, anemia i trombocytopenia. Zgłosił również wątpliwości do zapisów programu lekowego – pozwalają one na włączenie chorych bez delecji 17p, po leczeniu ibrutynibem, podczas gdy program leczenia ibrutynibem nie przewiduje leczenia takich pacjentów. Następnie, przedstawił dwie propozycje stanowiska: pozytywnego oraz negatywnego. Pomimo rekomendacji klinicznych oraz niektórych rekomendacji agencji refundacyjnych, osobiście skłonił się ku propozycji stanowiska negatywnego, gdyż jest zbyt mało danych na temat tego leku, zwłaszcza w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ibrutynibem bez delecji 17p, a okres obserwacji chorych jest nadal za krótki. Wyniki badania są niedojrzałe, częstość zdarzeń niepożądanych jest wysoka, a efektywność kosztowa niezadowalająca – finansowanie leku obecnie byłoby przedwczesne. Należy poczekać na pojawienie się dojrzałych wyników badań oraz nowych publikacji z krajów, w których lek będzie stosowany. Środki warto przeznaczyć na lepszą dostępność ibrutynibu we wcześniejszej linii leczenia.

Rada postanowiła jednogłośnie, że przyjmie siedem stanowisk dla leku Venclyxto (wenetoklaks) w jednej uchwale. Po ostatecznym sformułowaniu treści stanowisk, prowadzący zarządził głosowanie. W wyniku głosowania, 10 głosami za projektem uchwały, przy 0 głosów przeciw, Rada przyjęła uchwałę, która stanowi załącznik do protokołu, ws. przyjęcia następujących stanowisk:

Rada przyjmuje treść stanowisk w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych:

- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN 8054083013688;
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN: 8054083013695;
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN: 8054083013701;
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, kod EAN: 8054083013718;
- Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, kod EAN: 8054083013725;
- Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN: 8054083013732;
- Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN: 8054083013916.

**Ad 5.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia”.

Następnie, przeprowadzono konsultacje z przedstawicielem pacjentów - [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] przypomniął, iż w sezonie 2016/2017 było ponad 4 mln zachorowań na grypę i choroby grypopodobne. Zgonów odnotowano niewiele, jednak z wyliczeń własnych organizacji wynika, że sprawozdawczość zgonów jest głęboko niedoszacowana, podobnie rzecz ma się w przypadku hospitalizacji. Tylko w populacji pacjentów 65+ uznaje się, iż z powodu grypy umiera w Polsce około 6,5 tys. osób, a jest to grupa licząca około 6,5 mln osób. Podkreślił, że od lat jest problem z niedopasowaniem szczepionek w zakresie grypy typu B. W środowisku krążą dwie linie antygenowe: Yamagata i Victoria. W szczepionkach trójwartentnych, które są dostępne i które były dominującą grupą przez ostatnie 40 lat, w mniej więcej 40% dochodziło do niedopasowania szczepionki sezonowej wobec szczepów krążących w danym sezonie. W ubiegłym sezonie 2016/2017 dominowała grypa typu H3N2, jednak w dwóch wcześniejszych sezonach w 90% dominowała grypa typu B. Zatem wprowadzenie szerszej ochrony za pomocą szczepionki czterowalentnej jest głęboko uzasadnione i jest ono stopniowo wprowadzane na całym świecie. Od kilku lat szczepionka ta jest stosowana w Stanach Zjednoczonych Ameryki, Japonii, Australii i w Europie Zachodniej. W Polsce zarejestrowanych jest 8 szczepionek, z czego dostępne są dwie Influvac i Vaxigrip. W obecnym sezonie 2017/2018 jedyną szczepionką czterowalentną na polskim rynku jest VaxigripTetra. Szczepionka ta przeszła szereg badań klinicznych. Oceniano immunogenność, gdyż jest to podstawowy parametr rejestracyjny wymagany przez FDA (ang. Food and Drug Administration, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) i EMA (ang. European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków). Jej skuteczność dowiedziona jest w całej populacji, także w populacji osób w podeszłym wieku. Charakteryzuje się dużym bezpieczeństwem. Dodał, że popiera wszelkie działania mające na celu zwiększenie ochrony przed grypą, jednak szczególny nacisk kładzie na populację 65+, jako na grupę najbardziej narażoną na powikłania po grypie.

Na pytanie dot. obniżenia zapadalności na grypę i częstość hospitalizacji oraz powikłań pogrypowych w krajach refundujących szczepienia odpowiedział, iż 100% refundacja jest w Portugalii i tam uzyskano zmniejszenie liczby hospitalizacji i zapadalności na grypę. Ogólnie mówi się o tym, że szczepienie, w tym czterowalentne, jest w stanie zmniejszyć zapadalność na grypę i choroby grypopodobne o połowę. W przypadku hospitalizacji te wskaźniki są mniejsze, ok. 20 do 25%. Zatem zyski w zakresie zdrowia publicznego są istotne i cenne.

Po zakończonych konsultacjach, swoją propozycję stanowiska przedstawił Andrzej Śliwczyński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu stanowiska Rady. Zaproponował pozytywne stanowisko. Poinformował, iż Rada wielokrotnie oceniała już programy polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego dot. grypy, w większości pozytywnie i dlatego jest zdania, że w obecnie omawianym przypadku powinna postąpić tak samo. Dodatkowym argumentem za pozytywną oceną są wyniki badań klinicznych, które potwierdzają skuteczność ocenianej technologii. Pewne wątpliwości wzbudza ograniczenie populacji. Zwrócił uwagę, że wnioskodawca proponuje cenę zbytu netto wyższą, niż cena brutto obecna na rynku, co uważa za niewłaściwe. W propozycji stanowiska wskazał zatem na konieczność zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, obniżających koszty dla pacjenta i płatnika publicznego.

Wobec braku innych głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 6.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z opracowania nr: OT.4311.15.2017 „Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)”.

Następnie, swoją propozycję stanowiska przedstawił Jakub Pawlikowski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu stanowiska Rady. Zaproponował pozytywne stanowisko. Dostępne dowody niskiej jakości wskazują na skuteczność etosuksymidu w wnioskowanym wskazaniu. Większość rekomendacji zaleca stosowanie ocenianego leku w I linii leczenia, a wniosek dotyczy padaczki lekoopornej, w której stosowane były już inne leki, co jest niezgodne z rekomendacjami. W latach 2016-2017 sprowadzono łącznie 971 opakowań leków zawierających etosuksymid w postaci syropu. Zaznaczył, że lek powinien być dostępny, ale nie w ramach importu docelowego.

Andrzej Śliwczyński podkreślił, że w przypadku tego postępowania, nie ma możliwości wdrożenia takiego rozwiązania. Dodał, że skoro ta sama substancja jest dostępna w tabletkach, to możliwe jest przygotowanie w aptece syropu z tabletek.

Jakub Pawlikowski zaproponował umieszczenie w stanowisku Rady zdania mówiącego o tym, że brak bezpośredniej dostępności ocenianych preparatów (w postaci syropu) jest znaczną uciążliwością w leczeniu chorych na padaczkę lekooporną.

Konrad Maruschczyk zwrócił uwagę na koszty dla płatnika publicznego. W przypadku sprowadzania leku z zagranicy nie ma ustalonej hurtowej i detalicznej marży, co może spowodować różne ceny leku.

Jakub Pawlikowski odpowiedział, iż uproszczona analiza wpływu na budżet wskazuje na niewielkie obciążenia dla płatnika publicznego.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 7.** Swoją propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Zaproponował pozytywną opinię. Przypomniał, że wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu ostrej białaczki mieloblastycznej z mutacją FLT3. Słabej jakości dowody naukowe, pochodzące przede wszystkim z opisów przypadków, wskazują na możliwość uzyskania remisji u części leczonych – ich odsetek, na podstawie przedstawionych danych, jest jednak trudny do miarodajnego oszacowania. Skuteczność kliniczna wydaje się zatem udowodniona, choć poziom dowodów naukowych jest niewystarczający. Wytyczne NCCN 2017 rekomendują zastosowanie sorafenibu w leczeniu pacjentów z mutacją FLT3 po nawrocie bądź padaczki odpornej na leczenie. Podkreślają one, że jest to terapia ratunkowa. Z uwagi na fakt, iż w Polsce brak jest refundowanego preparatu zalecanego przez wytyczne kliniczne do stosowania w leczeniu nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3, nie wyznaczono komparatora dla preparatu Nexavar, w celu określenia konkurencyjności cenowej. Nie ma także alternatywnej metody leczenia, co jednocześnie może być argumentem za pozytywną oceną wniosku. W jego opinii, oceniany lek powinien być dostępny, jednak zważywszy na powyższą argumentację, tylko w ramach RDTL,

zwłaszcza, że problem dotyczy istotnego stanu klinicznego, gdyż pacjenci umierają w ciągu kilku miesięcy od rozpoznania, a stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie. W dalszej części odczytał treść opinii.

Wobec braku innych głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 1 głosie przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 8.** Swoją propozycję opinii przedstawiła Agata Maciejczyk, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Wyjaśniła na wstępie, że niemal wszystkie nowotwory w tym wskazaniu to raki płaskokomórkowe. W około 50% przypadków, w chwili rozpoznania, stwierdza się liczne przerzuty odległe, więc są to pacjenci ze złym rokowaniem, a zachorowań jest w Polsce 5 500-6 000 rocznie. Podkreśliła, że przedmiotowy wniosek dotyczy RDTL. Następnie, odczytała treść uzasadnienia proponowanej opinii negatywnej.

Piotr Szymański zauważył, że według publikacji NEJM jest poprawa przeżywalności ogólnej, choć niewielka. Badanie to dostarcza dość przekonujących dowodów na stosowanie niwolumabu.

Agata Maciejczyk stwierdziła, że jej decyzja spowodowana jest niepewnością wynikającą z braku zastosowania u pacjentów badania oznaczenia ekspresji genowej.

Andrzej Śliwczyński stwierdził, że lekarz kierujący wniosek o RDTL oznaczył u pacjenta ekspresję genową i jest przekonany o tym, że terapia niwolumabem będzie skuteczna, gdyż w przeciwnym wypadku jaki byłby sens występowania o RDTL?

Agata Maciejczyk dodała, że są argumenty przeciw i za, jednak w przypadku pozytywnej decyzji należy zawrzeć warunek zastosowaniu niwolumabu u pacjentów z oznaczeniem ekspresji genowej.

Andrzej Śliwczyński zasugerował, że Rada powinna uznać stosowanie ocenianej technologii za zasadne, ale u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu. Rafał Suwiński nie brał udziału w dyskusji i głosowaniu.

**Ad 9.** Swoją propozycję opinii przedstawił Marek Wroński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Przedstawił negatywną propozycję opinii, a następnie odczytał treść jej uzasadnienia.

Wobec braku głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 10.** Swoją propozycję opinii przedstawił Jerzy Stelmachów, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Zaproponował pozytywną opinię, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT. Przypomniał, iż program jest realizowany przez Ministra Zdrowia i współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego. Następnie odczytał treść uzasadnienia proponowanej opinii.

Lucjusz Jakubowski stwierdził, że jest przeciwny finansowaniu wnioskowanego programu, jednak nie ze względu na istotę problemu. Program ma wiele luk, także z punktu widzenia analizy stanu bieżącego oraz planu wykonalności tego projektu. Nie ma podstawowych danych dotyczących sposobu organizacji programu oraz studium jego wykonalności.

Wobec braku innych głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 1 głosie przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 11.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.441.337.2017 „Dzienny Dom Opieki Medycznej w Gminie Miejskiej Kraków”.

Następnie, swoją pozytywną, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT, propozycję opinii przedstawiła Marzanna Bieńkowska, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Zaznaczyła, że jest to pierwszy program dla populacji geriatrycznej o tak szerokim zakresie. Przewiduje opiekę interdyscyplinarną i dotyczy pacjentów wypisanych ze szpitala, którzy nie radzą sobie sami w domu. Jej zdaniem Rada powinna popierać takie programy, ponieważ dla tej grupy nie ma innych świadczeń.

Wobec braku innych głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 12. 1)** Swoją propozycję pozytywną, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT, opinii przedstawił Konrad Maruszczyk, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Wyjaśnił, iż program jest poprawnie napisany i zawiera wszystkie niezbędne elementy. Problem zdrowotny jest dobrze opisany i wpisuje się w priorytety zdrowotne zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Dowody naukowe wskazują, że audiometria tonalna wydaje się być odpowiednim narzędziem do stosowania w badaniach przesiewowych. Działania o charakterze informacyjno-edukacyjnym będą także kierowane do nauczycieli. Uwagi zawarte w raporcie AOTMiT głównie odnoszą się do przeformułowania celów programu oraz mierników efektywności. Wątpliwości budzi jednak zaplanowanie realizacji programu w roku 2017, co jest mało realne ze względu na termin wydania opinii.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**2)** Swoją propozycję pozytywną, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT, opinii przedstawił Konrad Maruszczyk, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Wyjaśnił, iż program jest poprawnie napisany i zawiera wszystkie niezbędne elementy. Wybór grupy docelowej osób  $\geq 60$  r.ż. jest zgodny z wytycznymi. Uwagi zawarte w raporcie AOTMiT głównie odnoszą się do przeformułowania celów programu oraz mierników efektywności. Wyjaśnienia wymaga również sposób sfinansowania badania lekarskiego, procedury podania szczepionki oraz sporządzenia dokumentacji medycznej. Ponadto, wnioskodawca nie określił okresu, w którym zostaną wykonane szczepienia w ramach programu.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**3)** Swoją propozycję negatywnej opinii przedstawił Konrad Maruszczyk, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Podkreślił, że proponowane interwencje powielają świadczenia gwarantowane finansowane ze środków publicznych. Następnie, odczytał fragmenty programu oraz wskazał niektóre, z bardzo wielu, nieścisłości i błędów.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**4)** Swoją propozycję pozytywnej, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT, opinii przedstawiła Marzanna Bieńkowska, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Przypomniała, że populacja docelowa to kobiety od 19 do 70 roku życia. Aktualnie, w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia, finansowany jest program obejmujący populację od 25 do 65 r.ż. Oceniany program powiela świadczenia gwarantowane. Podkreśliła, że badania cytologiczne są badaniami rekomendowanymi do skryningu w kierunku raka szyjki macicy. Realizator planuje wykonać badania stosując metodę cytologii płynnej, wskazując na jej lepszą jakość. Dowody naukowe wskazują jednak, że nie ma klinicznie istotnych różnic w dokładności pomiędzy cytologią płynną, a cytologią konwencjonalną. Zwróciła uwagę, że w ramach programu realizowane będą także działania informacyjno-edukacyjne.

Konrad Maruszczyk poinformował, że w Ministerstwie Zdrowia trwają prace nad uwzględnieniem metody płynnej cytologii w koszyku świadczeń gwarantowanych.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 13.** Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 15.01.2018 r.

**Ad 14.** Prowadzący posiedzenie Rafał Suwiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:20.

Protokół sporządził Rafał Suwiński  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....  
(data i podpis)



## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 156/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks)

kod EAN: 8054083013688 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN: 8054083013688, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. W badaniach przedklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.*

*Lek zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:*

- z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,*
- bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.*

##### Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu oceniano w badaniu II fazy M14-032 u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem Inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi: ibrutinib, idelasilib ) oraz dane od pacjentów post-BCRi pochodzące z programu lekowego wczesnej dostępności dla ibrutynibu. Rada zwraca uwagę, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie M14-032 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych*



w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL. Ponadto w trakcie analizy opublikowanych dotychczas danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów co znacząco obniża wiarygodność tych doniesień. W części analizy klinicznej opisującej skuteczność praktyczną wykorzystano badanie Mato 2017 opisujące skuteczność wenetoklaksu w warunkach Amerykańskich. Najnowsza publikacja (Jones 2017) dokumentuje, że okres obserwacji chorych włączonych do badania jest nadal bardzo krótki (mediana 12-19 miesięcy dla różnych podgrup).

Zgodnie z wynikami tych badań stosowanie wenetoklaksu skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W pracach na których oparto analizę wnioskodawcy i analizę weryfikacyjną w okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, w badaniu Jones 2017 mediana wyniosła 24.7 miesiąca.

Istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stanowi to, że w przesłanym przez wnioskodawcę uzupełnieniu analizy klinicznej przedstawiono jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delekcji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delekcji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów.

Stosowanie leku wiąże się z wysoką toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4 były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania wenetoklaksu i terapii wspomagającej znajduje się znacząco powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, obliczenia obarczone są znaczną niepewnością i obliczony ICUR należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Proponowany program lekowy ma objąć populację chorych zbliżoną do opisanej we wskazaniach rejestracyjnych. W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRi, wydaje się przy tym niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość

*dalszego leczenia. Należy też zwrócić uwagę, że wśród kryteriów kwalifikacji do programu leczenia ibrutynibem znajduje się delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53. Oznacza to, że pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskany w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.*

#### Główne argumenty decyzji

*Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Data ukończenia 8 grudnia 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 157/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks)

kod EAN: 8054083013695 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN: 8054083013695, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. W badaniach przedklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.*

*Lek zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:*

- z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,*
- bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.*

##### Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu oceniano w badaniu II fazy M14-032 u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem Inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi: ibrutinib, idelasilib ) oraz dane od pacjentów post-BCRi pochodzące z programu lekowego wczesnej dostępności dla ibrutynibu. Rada zwraca uwagę, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie M14-032 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych*



w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL. Ponadto w trakcie analizy opublikowanych dotychczas danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów co znacząco obniża wiarygodność tych doniesień. W części analizy klinicznej opisującej skuteczność praktyczną wykorzystano badanie Mato 2017 opisujące skuteczność wenetoklaksu w warunkach Amerykańskich. Najnowsza publikacja (Jones 2017) dokumentuje, że okres obserwacji chorych włączonych do badania jest nadal bardzo krótki (mediana 12-19 miesięcy dla różnych podgrup).

Zgodnie z wynikami tych badań stosowanie wenetoklaksu skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W pracach na których oparto analizę wnioskodawcy i analizę weryfikacyjną w okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, w badaniu Jones 2017 mediana wyniosła 24.7 miesiąca.

Istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stanowi to, że w przesłanym przez wnioskodawcę uzupełnieniu analizy klinicznej przedstawiono jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delekcji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delekcji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów.

Stosowanie leku wiąże się z wysoką toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4 były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania wenetoklaksu i terapii wspomagającej znajduje się znacząco powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, obliczenia obarczone są znaczną niepewnością i obliczony ICUR należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Proponowany program lekowy ma objąć populację chorych zbliżoną do opisanej we wskazaniach rejestracyjnych. W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRi, wydaje się przy tym niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość

*dalszego leczenia. Należy też zwrócić uwagę, że wśród kryteriów kwalifikacji do programu leczenia ibrutynibem znajduje się delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53. Oznacza to, że pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskany w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.*

#### Główne argumenty decyzji

*Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Data ukończenia 8 grudnia 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 158/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks)

kod EAN: 8054083013701 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN: 8054083013701, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. W badaniach przedklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.*

*Lek zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:*

- z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,*
- bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.*

##### Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu oceniano w badaniu II fazy M14-032 u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem Inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi: ibrutinib, idelasilib ) oraz dane od pacjentów post-BCRi pochodzące z programu lekowego wczesnej dostępności dla ibrutynibu. Rada zwraca uwagę, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie M14-032 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych*





w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL. Ponadto w trakcie analizy opublikowanych dotychczas danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów co znacząco obniża wiarygodność tych doniesień. W części analizy klinicznej opisującej skuteczność praktyczną wykorzystano badanie Mato 2017 opisujące skuteczność wenetoklaksu w warunkach Amerykańskich. Najnowsza publikacja (Jones 2017) dokumentuje, że okres obserwacji chorych włączonych do badania jest nadal bardzo krótki (mediana 12-19 miesięcy dla różnych podgrup).

Zgodnie z wynikami tych badań stosowanie wenetoklaksu skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W pracach na których oparto analizę wnioskodawcy i analizę weryfikacyjną w okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, w badaniu Jones 2017 mediana wyniosła 24.7 miesiąca.

Istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stanowi to, że w przesłanym przez wnioskodawcę uzupełnieniu analizy klinicznej przedstawiono jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delekcji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delekcji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów.

Stosowanie leku wiąże się z wysoką toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4 były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania wenetoklaksu i terapii wspomagającej znajduje się znacząco powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, obliczenia obarczone są znaczną niepewnością i obliczony ICUR należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Proponowany program lekowy ma objąć populację chorych zbliżoną do opisanej we wskazaniach rejestracyjnych. W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRi, wydaje się przy tym niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość

*dalszego leczenia. Należy też zwrócić uwagę, że wśród kryteriów kwalifikacji do programu leczenia ibrutynibem znajduje się delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53. Oznacza to, że pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskany w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.*

#### Główne argumenty decyzji

*Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Data ukończenia 8 grudnia 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 159/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks)

kod EAN: 8054083013718 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, kod EAN: 8054083013718, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. W badaniach przedklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.*

*Lek zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:*

- z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,*
- bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.*

##### Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu oceniano w badaniu II fazy M14-032 u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem Inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi: ibrutinib, idelasilib ) oraz dane od pacjentów post-BCRi pochodzące z programu lekowego wczesnej dostępności dla ibrutynibu. Rada zwraca uwagę, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie M14-032 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych*



w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL. Ponadto w trakcie analizy opublikowanych dotychczas danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów co znacząco obniża wiarygodność tych doniesień. W części analizy klinicznej opisującej skuteczność praktyczną wykorzystano badanie Mato 2017 opisujące skuteczność wenetoklaksu w warunkach Amerykańskich. Najnowsza publikacja (Jones 2017) dokumentuje, że okres obserwacji chorych włączonych do badania jest nadal bardzo krótki (mediana 12-19 miesięcy dla różnych podgrup).

Zgodnie z wynikami tych badań stosowanie wenetoklaksu skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W pracach na których oparto analizę wnioskodawcy i analizę weryfikacyjną w okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, w badaniu Jones 2017 mediana wyniosła 24.7 miesiąca.

Istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stanowi to, że w przesłanym przez wnioskodawcę uzupełnieniu analizy klinicznej przedstawiono jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delekcji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delekcji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów.

Stosowanie leku wiąże się z wysoką toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4 były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania wenetoklaksu i terapii wspomagającej znajduje się znacząco powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, obliczenia obarczone są znaczną niepewnością i obliczony ICUR należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Proponowany program lekowy ma objąć populację chorych zbliżoną do opisanej we wskazaniach rejestracyjnych. W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRi, wydaje się przy tym niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość

*dalszego leczenia. Należy też zwrócić uwagę, że wśród kryteriów kwalifikacji do programu leczenia ibrutynibem znajduje się delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53. Oznacza to, że pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskany w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.*

#### Główne argumenty decyzji

*Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Data ukończenia 8 grudnia 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 160/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks)

kod EAN: 8054083013725 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013725, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. W badaniach przedklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.*

*Lek zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:*

- z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,*
- bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.*

##### Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu oceniano w badaniu II fazy M14-032 u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem Inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi: ibrutinib, idelasilib ) oraz dane od pacjentów post-BCRi pochodzące z programu lekowego wczesnej dostępności dla ibrutynibu. Rada zwraca uwagę, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie M14-032 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych*



w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL. Ponadto w trakcie analizy opublikowanych dotychczas danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów co znacząco obniża wiarygodność tych doniesień. W części analizy klinicznej opisującej skuteczność praktyczną wykorzystano badanie Mato 2017 opisujące skuteczność wenetoklaksu w warunkach Amerykańskich. Najnowsza publikacja (Jones 2017) dokumentuje, że okres obserwacji chorych włączonych do badania jest nadal bardzo krótki (mediana 12-19 miesięcy dla różnych podgrup).

Zgodnie z wynikami tych badań stosowanie wenetoklaksu skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W pracach na których oparto analizę wnioskodawcy i analizę weryfikacyjną w okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, w badaniu Jones 2017 mediana wyniosła 24.7 miesiąca.

Istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stanowi to, że w przesłanym przez wnioskodawcę uzupełnieniu analizy klinicznej przedstawiono jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delekcji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delekcji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów.

Stosowanie leku wiąże się z wysoką toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4 były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania wenetoklaksu i terapii wspomagającej znajduje się znacząco powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, obliczenia obarczone są znaczną niepewnością i obliczony ICUR należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Proponowany program lekowy ma objąć populację chorych zbliżoną do opisanej we wskazaniach rejestracyjnych. W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRi, wydaje się przy tym niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość

*dalszego leczenia. Należy też zwrócić uwagę, że wśród kryteriów kwalifikacji do programu leczenia ibrutynibem znajduje się delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53. Oznacza to, że pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskany w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.*

#### Główne argumenty decyzji

*Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Data ukończenia 8 grudnia 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 161/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks)

kod EAN: 8054083013732 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN: 8054083013732, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. W badaniach przedklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.*

*Lek zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:*

- z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,*
- bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.*

##### Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu oceniano w badaniu II fazy M14-032 u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem Inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi: ibrutinib, idelasilib ) oraz dane od pacjentów post-BCRi pochodzące z programu lekowego wczesnej dostępności dla ibrutynibu. Rada zwraca uwagę, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie M14-032 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych*



w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL. Ponadto w trakcie analizy opublikowanych dotychczas danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów co znacząco obniża wiarygodność tych doniesień. W części analizy klinicznej opisującej skuteczność praktyczną wykorzystano badanie Mato 2017 opisujące skuteczność wenetoklaksu w warunkach Amerykańskich. Najnowsza publikacja (Jones 2017) dokumentuje, że okres obserwacji chorych włączonych do badania jest nadal bardzo krótki (mediana 12-19 miesięcy dla różnych podgrup).

Zgodnie z wynikami tych badań stosowanie wenetoklaksu skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W pracach na których oparto analizę wnioskodawcy i analizę weryfikacyjną w okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, w badaniu Jones 2017 mediana wyniosła 24.7 miesiąca.

Istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stanowi to, że w przesłanym przez wnioskodawcę uzupełnieniu analizy klinicznej przedstawiono jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delekcji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delekcji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów.

Stosowanie leku wiąże się z wysoką toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4 były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania wenetoklaksu i terapii wspomagającej znajduje się znacząco powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, obliczenia obarczone są znaczną niepewnością i obliczony ICUR należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Proponowany program lekowy ma objąć populację chorych zbliżoną do opisanej we wskazaniach rejestracyjnych. W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRi, wydaje się przy tym niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość

*dalszego leczenia. Należy też zwrócić uwagę, że wśród kryteriów kwalifikacji do programu leczenia ibrutynibem znajduje się delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53. Oznacza to, że pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskany w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.*

#### Główne argumenty decyzji

*Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Data ukończenia 8 grudnia 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 162/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks)

kod EAN: 8054083013916 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN: 8054083013916, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach CLL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. W badaniach przedklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.*

*Lek zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:*

- z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,*
- bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.*

##### Dowody naukowe

*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu oceniano w badaniu II fazy M14-032 u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem Inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi: ibrutinib, idelasilib ) oraz dane od pacjentów post-BCRi pochodzące z programu lekowego wczesnej dostępności dla ibrutynibu. Rada zwraca uwagę, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie M14-032 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych*



w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL. Ponadto w trakcie analizy opublikowanych dotychczas danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów co znacząco obniża wiarygodność tych doniesień. W części analizy klinicznej opisującej skuteczność praktyczną wykorzystano badanie Mato 2017 opisujące skuteczność wenetoklaksu w warunkach Amerykańskich. Najnowsza publikacja (Jones 2017) dokumentuje, że okres obserwacji chorych włączonych do badania jest nadal bardzo krótki (mediana 12-19 miesięcy dla różnych podgrup).

Zgodnie z wynikami tych badań stosowanie wenetoklaksu skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W pracach na których oparto analizę wnioskodawcy i analizę weryfikacyjną w okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, w badaniu Jones 2017 mediana wyniosła 24.7 miesiąca.

Istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stanowi to, że w przesłanym przez wnioskodawcę uzupełnieniu analizy klinicznej przedstawiono jedynie dane surowe z badania M14-032 dla populacji post-IBR z obecnością delekcji i/lub mutacji TP53. W uzupełnieniu brakuje informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delekcji p17/mTP53, który ma być refundowany także u tych pacjentów.

Stosowanie leku wiąże się z wysoką toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4 były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania wenetoklaksu i terapii wspomagającej znajduje się znacząco powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianych interwencji, obliczenia obarczone są znaczną niepewnością i obliczony ICUR należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Proponowany program lekowy ma objąć populację chorych zbliżoną do opisanej we wskazaniach rejestracyjnych. W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego wykluczenie refundacji wenetoklaksu w populacji pacjentów po niepowodzeniu idelalazybu, drugiego dostępnego na rynku BCRi, wydaje się przy tym niezasadne. Pacjenci leczeni idelalazybem w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie powinni mieć zapewnioną możliwość

*dalszego leczenia. Należy też zwrócić uwagę, że wśród kryteriów kwalifikacji do programu leczenia ibrutynibem znajduje się delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53. Oznacza to, że pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP53 mogą zakwalifikować się do programu leczenia wenetoklaksem wyłącznie po leczeniu ibrutynibem pozyskany w ramach badań klinicznych, darowizn, odpłatnie lub w innej formie.*

#### Główne argumenty decyzji

*Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Data ukończenia 8 grudnia 2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 163/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny leku VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, kod EAN: 5909991302108, we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 5909991302108, we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 50%. Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, obniżających koszty dla pacjenta i płatnika publicznego.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Można podzielić ją na:*

- grypę sezonową, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia);*
- grypę pandemiczną, czyli rodzaj grypy występujący co kilkanaście/kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii wywołanych przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa [Kuchar 2017].*

*Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A, B i C, jednak epidemiczne zachorowania wywołują tylko dwa pierwsze typy [Makowiec-*



Dyrda 2016]. WHO od 2006 r wskazuje na celowość objęcia szczepieniami przeciwko grypie ok 50% populacji osób starszych.

#### Dowody naukowe

Odnaleziono 6 publikacji badań z randomizacją porównujących szampionkę trójwalentną (TIV) do czterowalentnej (QIV) oraz trzy publikacje opisujące jedno badanie RCT porównujące QIV do braku szczepienia. Wszystkie w/w publikacje zawierały badanie w subpopulacji osób starszych. Wyniki analizowanych badań oceniono również w kontekście spełnienia kryteriów EMA oraz FDA, tzn. czy wystąpiła istotna odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce. Kryteria te oparte są o wyniki oceny trzech parametrów: GMTR (stosunek GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem), SPR oraz SCR i wyznaczają wartości, powyżej których efekt immunogennego działania szczepionki można uznać za skuteczny.

W badaniu Pepin 2013, zastosowana szczepionka VaxigripTetra w każdym z uwzględnianych punktów końcowych spełniła kryteria EMA oraz bardziej rygorystyczne kryteria FDA dla populacji osób starszych (po 60 r.ż.).

#### Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w miejsce trójwalentnej szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Jednakże model Wnioskodawcy nie korzysta bezpośrednio z danych przedstawionych w analizie klinicznej – model korzysta z danych dotyczących skuteczności szczepionek przedstawionych w pracy Belongia 2016. Prognozowana wyszczepialność na grypę w populacji docelowej wyniesie, w okresie kolejnych czterech sezonów epidemicznych (sezony 2018/2019; 2019/2020; 2020/2021; 2021/2022), odpowiednio: 912 785 osób, 1 092 338 osób, 1 284 027 osób i 1 483 556 osób, co oznacza wzrost liczby szczepionych pacjentów odpowiednio o 19%, 38%, 57% i 75% względem scenariusza istniejącego. Koszty inkrementalne objęcia refundacją szczepionki dla płatnika publicznego wyniosą odpowiednio ok. 9 mln zł; 13,5 mln zł; 18,3 mln zł; 23,4 mln zł. Rada podkreśla, że zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto jest dużo wyższa od występującej w chwili obecnej ceny rynkowej brutto.

#### Główne argumenty decyzji

Wytyczne krajowych i międzynarodowych Towarzystw i ekspertów rekomendują stosowanie profilaktyki przeciw wirusowej prowadzonej wśród pacjentów z grup ryzyka (narażonych na zwiększone ryzyko powikłań pogrypowych oraz hospitalizacji).



**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4330.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia”. Data ukończenia: 07.12.2017 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 164/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Petnidan Saft, Petinimid, Zarontin (ethosuximidum) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leków Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).*

#### Uzasadnienie

*Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, jeśli dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli objawów. W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. Produkty lecznicze zawierające etosuksymid nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ocenianym wskazaniu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej, dlatego mogą być stosowane jedynie w ramach ścieżki importu docelowego.*

*Rekomendacje kliniczne (PTND 2013, NICE 2012, 2016) przewidują wśród leków trzeciego rzutu w leczeniu napadów nieświadomości politerapie, których składnikiem jest m. in. etosuksymid. Rekomendacje refundacyjne (NICE 2012, HAS 2012) zalecają finansowanie terapii etosuksymidem u dzieci w leczeniu padaczki w I linii monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Zdaniem ekspertów klinicznych etosuksymid w syropie jest podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu napadów nieświadomości zwłaszcza u dzieci. W roku 2013 Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie etosuksymidu u dzieci do 3 r.ż. chorujących na padaczkę z napadami nieświadomości w ramach wskazań innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*

*Analiza kliniczna w zakresie skuteczności leczenia w padaczce lekoopornej jest ograniczona, z powodu niewielkiej liczby dowodów dotyczących stosowania etosuksymidu we wnioskowanym wskazaniu. W przeglądzie Cochrane*



*(Brigo 2017) z włączonych czterech badań dotyczących etosuksymidu większość obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych. Jedynie w badaniu Sato (z 1982 r.) porównującym skuteczność etosuksymidu i walproinianu (stosowanych w monoterapii), część z włączonych pacjentów stanowili pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni na napady nieświadomości. Dostępne dowody niskiej jakości wskazują jednak na skuteczność etosuksymidu we wnioskowanym wskazaniu. Działania niepożądane związane ze stosowaniem etosuksymidu były zazwyczaj łagodne i reagowały na zmniejszenie dawki leku, zatem profil bezpieczeństwa należy uznać za akceptowalny.*

*W latach 2016-2017 sprowadzono łącznie 971 opakowań leków zawierających etosuksymid w postaci syropu 50 mg/ml w opakowaniu 250 ml za łączną kwotę 144 840 zł. Uproszczona analiza wpływu na budżet wskazuje na niewielkie obciążenia dla płatnika publicznego. Należy podkreślić, że brak bezpośredniej dostępności ocenianych preparatów (w postaci syropu) jest znaczną uciążliwością w leczeniu chorych na padaczkę lekooporną.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raport nr OT.4311.15.2017 „Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)”. Data ukończenia: 14 grudnia 2017.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 408/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki 200 mg, we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Ostra białaczka mieloblastyczna, szpikowa (AML, ang. acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro, zarejestrowanym do leczenia wybranych przypadków raka wątrobowokomórkowego, raka nerkowokomórkowego oraz zróżnicowanego raka tarczycy. Lek nie jest zarejestrowany do terapii ostrej białaczki szpikowej.*

*Słabej jakości dowody naukowe pochodzące przede wszystkim z opisów małych serii chorych wskazują na możliwość uzyskania remisji u części leczonych – ich odsetek na podstawie przedstawionych danych jest trudny do miarodajnego oszacowania. Brak jest przekonujących danych potwierdzających wpływ leku na przeżywalność całkowitą – wskazywać mogą na to wyniki badania Uy, G. Li wsp. (Blood Advances, 1(5), 331-340. Accessed December 17, 2017. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016003053>), jednak dokonano w nim porównania jedynie z historyczną grupą kontrolną co znacznie ogranicza wnioskowanie.*



### Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Nexavar najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania leku są: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy, natomiast najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania leku są: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopą (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Stwierdzenie mutacji FLT3 kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych (SCT, stem cell transplantation). Z drugiej strony pojawiają się kontrowersje dotyczące kwalifikacji pacjentów z mutacją FLT3 do SCT – w chwili obecnej brak jest jednoznacznie ustalonych wskazań do transplantacji komórek krwiotwórczych (SCT, stem cell transplantation) u chorych z mutacją FLT3-ITD. Nie jest zatem pewne, czy w tej populacji chorych SCT przynosi korzyści, co może mieć znaczenie także w kontekście terapii sorafenibem.

Wytyczne NCCN 2017 rekomendują zastosowanie sorafenibu w leczeniu pacjentów AML z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie AML, bądź AML odpornej na leczenie, podkreślając, że jest to terapia ratunkowa. Należy jednak zauważyć, że argumentując za stosowaniem połączenia sorafenibu z azacytyną autorzy wskazali na poprawę przeżywalności cytując m.in. badanie Serve i wsp. (ref.: 189), którego autorzy, w badaniu randomizowanym, nie wykazali korzyści ze stosowania tego leku w postaci wydłużenia przeżycia bez zdarzeń lub przeżywalności całkowitej.

Uzasadnieniem dla stosowania tego leku w wybranych przypadkach może być zatem brak alternatywnych interwencji o potwierdzonej skuteczności - brak jest w Polsce refundowanego preparatu zalecanego przez wytyczne kliniczne do stosowania w leczeniu nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+.

### Konkurencyjność cenowa

Z uwagi na fakt, iż brak jest w Polsce refundowanego preparatu zalecanego przez wytyczne kliniczne do stosowania w leczeniu nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+, nie wyznaczono komparatora dla preparatu Nexavar w celu określenia konkurencyjności cenowej. Należy jednak odnotować wysoki koszt leku.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

*Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego jest trudny do jednoznacznego oszacowania, jednak zakładając medianę czasu przeżycia ok. 6 miesięcy (Ravandi 2013) można go szacować na około [REDACTED].*

*Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

*Brak jest w Polsce refundowanego preparatu zalecanego przez wytyczne kliniczne do stosowania w leczeniu nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+.*

**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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr OT.422.14.2017 „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu Ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0)”. Data ukończenia: 13 grudnia 2017 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer Pharma AG).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bayer Pharma AG 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 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bayer Pharma AG



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 409/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), roztwór dożylny 10 mg/ml, fiołki á 4ml, we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0), u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Nowotwory regionu głowy i szyi to grupa nowotworów powstających w tkankach górnego odcinka wspólnego dla przewodu pokarmowego i układu oddechowego (warg, języka, jamy ustnej, gardła i krtani), gruczołów ślinowych i nosogardzieli (oraz zatok obocznych nosa i jamy nosowej). Niemal wszystkie raki występujące w tych okolicach to raki płaskonabłonkowe. Objawy zależą od stadium zaawansowania i umiejscowienia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty odległe do węzłów chłonnych, płuc, kości, wątroby i mózgu.*

*W Polsce udział tych nowotworów wśród wszystkich nowotworów złośliwych zawiera się w zakresie 5,5 do 6,2%, Przekłada się to 5 500-6 000 zachorowań rocznie.*

*Wniosek dotyczy zastosowania niwolumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, czyli sytuacji, gdy wyczerpano u danego chorego wszystkie możliwe do zastosowania technologie finansowane ze środków publicznych.*

*Grupa pacjentów, których dotyczy wniosek to chorzy o złym rokowaniu, którym można zaproponować ograniczone opcje terapeutyczne.*





### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi stanowi wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Optivo w państwach UE (decyzja EMA z 28 kwietnia 2017 r.) oraz w USA (decyzja FDA z 11 listopada 2016 r.).

Niwolumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne, nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD1 (receptora programowanej śmierci-1).

Jest wskazany u dorosłych w monoterapii raka, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem u pacjentów z nawrotowym lub rozsiałym uogólnionym płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi oceniano w otwartym, randomizowanym, dwuramiennym badaniu III fazy (badanie CheckMate 141).

Badanie rozpoczęto w maju 2014 r., a jego zakończenie zaplanowano na czerwiec 2018 r. Część wyników opublikowano w 2016 r. w NEJM (Ferris R.L i wsp. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck), część jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Badaniem objęto 361 dorosłych pacjentów, u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub w okresie 6 miesięcy od zakończenia stosowania schematu terapii opartej na pochodnych platyny, którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG. Dwustu czterdziestu przydzielono do grupy otrzymującej niwolumab i 121 do grupy leczonej jednym ze schematów wybranych przez badacza (15 - cetuksymab, 52 - metotreksat, 54 - docetaksel).

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite (OS), drugorzędowym - przeżycie bez progresji (PFS) i wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1:1. Oceniano także bezpieczeństwo i jakość życia.

Mediana okresu obserwacji w całym badaniu wynosiła 5,1 miesiąca (zakres od 0 do 18,8 miesiąca).

Mediana czasu całkowitego przeżycia wynosiła 7,5 w grupie niwolumabu i 5,1 miesiąca w grupie otrzymującej terapię standardową.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu pod względem ryzyka wystąpienia zgonu - HR (95%,CI) - 0,70 (0,51, .096), natomiast nie uzyskano różnic znamienych statystycznie po względem wystąpienia PFS - HR (95%,CI)=0,89 (0,70, 1,13).

Obiektywną odpowiedź na leczenie wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano u 13,3% chorych (95% CI: 9,3 18,3), w tym odpowiedzi

całkowitych stwierdzono 6 i częściowych 26. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2,1 miesiąca.

Odpowiedź na leczenie wśród pacjentów leczonych terapią standardową obserwowano u 5,8% chorych (95% CI: 2,3, 11,6), w tym jedną odpowiedź całkowitą. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2 miesiące.

Parametry określone przez pacjenta (patient reported outcomes PRO) określano przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 oraz EQ-5D. W okresie 15 tygodni obserwacji u pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano stabilne wartości PRO, a w grupie leczonej innym schematem odnotowano istotne pogorszenie funkcjonowania (fizycznego, społecznego, stanu zdrowia, nasilenia objawów takich jak uczucie zmęczenia, duszność, utrata apetytu, dolegliwości bólowe, problemy czuciowe). Dane te należy interpretować biorąc pod uwagę otwartą konstrukcję badania.

W abstrakcie konferencyjnym Gillison 2017 przedstawiono wyniki dla grup pacjentów, u których niwolumab lub terapia standardowa były stosowane jako I linia leczenia (przeciwwskazanie do stosowania chemioterapii opartej o związek platyny).

Mediana czasu trwania OS w grupie niwolumabu wynosiła 7,7 miesiąca (95% CI: 3,1 13,8), a w grupie terapii standardowej 3,3 miesiąca (95% CI: 2,1 6,4). Dwunastomiesięczny OS uzyskano u 39,2% pacjentów leczonych niwolumabem oraz u 15,4% pacjentów leczonych terapią standardową. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 19,2% i 11,5% pacjentów.

W abstrakcie przedstawiono także zaktualizowane dane dotyczące populacji ogólnej pacjentów. OS po 18 miesiącach uzyskano u 21,5% pacjentów leczonych niwolumabem oraz u 8,3% pacjentów otrzymujących terapię standardową. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 13,3% oraz 5,8% pacjentów.

W amerykańskich wytycznych praktyki klinicznej – NCCN 2017 a, NCCN 2017 b niwolumab jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych części nosowej gardła, jeżeli nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii opartej na platynie.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu CheckMate 141 częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach była podobna, jednak częściej stwierdzano je w ramieniu terapii standardowej względem zdarzeń w 3-4 stopniu nasilenia: u 13,1% pacjentów leczonych niwolumabem oraz 35,1% leczonych terapią standardową. W badaniu wystąpiły 2 zgony w grupie leczonej niwolumabem i 1 w grupie otrzymującej terapię standardową.

Podobne wyniki podano w abstrakcie Gillson 2017.

Należy pamiętać, że leczenie niwolumabem związane jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (m.in. zapalenia płuc, jelita grubego, wątroby, nerek, endokrynopatii - nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności kory nadnerczy, zapalenia przysadki, cukrzyca). Większość z nich ustępowało po wdrożeniu odpowiedniego leczenia lub przerwania stosowania leku. Pacjentów należy stale monitorować – co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym czasie trwania leczenia lub po jego zakończeniu.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wyniki badania CheckMate 141 mogą przynieść korzyść pewnej grupie pacjentów, przedłużając ich życie o kilkanaście tygodni i wpływając korzystnie na jakość życia. Stosowanie leku niwolumab w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczy chorych, u których zastosowano już dostępne opcje terapeutyczne i otrzymujących obecnie najlepsze leczenie wspomagające.

Wszystkie leki stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych obarczone są ryzykiem wystąpienia niepożądanych działań, w tym działań ciężkich, i zagrażających życiu. Pomimo wiedzy na ten temat są one rejestrowane, jeżeli ich skuteczność i bezpieczeństwo nie są gorsze od leków już stosowanych.

Rejestracja leku przez EMA i FDA świadczy o tym, że gremia naukowe tych instytucji oceniły, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania niwolumabu w omawianym wskazaniu jest możliwy do zaakceptowania.

#### Konkurencyjność cenowa

W związku z brakiem określenia w treści wniosku linii leczenia, której on dotyczy nie jest możliwe określenie potencjalnych komparatorów. W konsekwencji nie było możliwe przeprowadzenie oszacowań konkurencyjności cenowej.

Koszt 3 cykli leczenia (6 tygodni) produktem leczniczym Opdivo będzie wynosił [REDAKTOWANE].

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt 3 miesięcznej terapii dla 500 pacjentów (populacja oszacowana na podstawie opinii eksperta klinicznego) wynosi [REDAKTOWANE].

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

- w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nowotworów głowy lub szyi miejscowo zaawansowanych najczęściej stosowane są równolegle cisplatyna i radioterapia,
- u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy lub szyi miejscowo zaawansowanym (stopnia III lub IVB) bez przerzutów stosuje się radioterapię

*z zastosowaniem cetuksymabu, co może stanowić opcję alternatywną dla chemioterapii,*

- *u pacjentów po chemioterapii indukcyjnej wśród opcji dalszego leczenia zaleca się między innymi radioterapię w połączeniu z karboplatyną lub cetuksymabem,*
- *u pacjentów z pierwotną diagnozą nowotworu rozlanego lub u pacjentów po niepowodzeniu lub nawrocie choroby po leczeniu systemowym należy rozważyć udział pacjenta w badaniach klinicznych*
- *zgodnie z opinią eksperta klinicznego obecnie u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające.*

#### **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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr OT.422.16.2017 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych – głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0)”. Data ukończenia: 14 grudzień 2017.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 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 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 410/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I  
(ICD-10 G12.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Spinraza (nusinersen), roztwór do wstrzykiwań o 12 mg/5ml, we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD-10 G12.0).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Spinraza, który został dopuszczony przez FDA rok temu, a przez EMA 6 miesięcy temu, jest wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA – spinal muscular atrophy) u niemowląt i dzieci. Jest to postępująca choroba układu nerwowo-mięśniowego wywołana mutacją w chromosomie 5q w genie SMN1. Drugi gen SMN2, zlokalizowany w sąsiedztwie genu SMN1, odpowiada za produkcję niewielkiej ilości białka SMN. Rdzeniowy zanik mięśni to choroba o szerokim spektrum objawów klinicznych, której ciężkość jest związana z mniejszą liczbą kopii genu kodującego SMN2 i młodszym wiekiem w momencie wystąpienia objawów.*

*Rdzeniowy zanik mięśni typu 1 (SMA1) to niemowlęca postać rdzeniowego zaniku mięśni charakteryzująca się ciężkim i postępującym osłabieniem mięśni oraz hipotonią będącą wynikiem zwyrodnienia i utraty dolnego neuronu ruchowego w rdzeniu kręgowym i jądra w pniu mózgu. Choroba diagnozowana jest raz na ok. 10 tys. urodzeń i objawia się najczęściej przed 3 miesiącem życia. Ciężkie osłabienie mięśni (prawie zawsze symetryczne) najpierw dotyka mięśni dosiebnych kończyn, a potem postępuje w kierunku dłoni i stóp. Często występuje słaby odruch ssania oraz trudności w połykaniu prowadzące do trudności w karmieniu. Odruchy głębokie są nieobecne. Często występuje niewydolność oddechowa. Mogą być obecne łagodne przykurcze (w stawie kolanowym oraz rzadziej w łokciowym) i skolioza. Dzieci nie są w stanie*



*samodzielnie siedzieć i nigdy nie będą chodzić. Przeżycie na ogół nie przekracza 2 lat, a większość umiera pod koniec 1 roku życia.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Lek jest nowy i ma status „sierocego”. Jest tylko kilka badań klinicznych i wszystkie pochodzą z Kliniki Pediatricznej w Orlando, Floryda, kierowanej przez prof. Rischarda Finkela. Ostatnie, dotyczące 121 dzieci, publikowane było w listopadowym numerze NEJM i potwierdziło, że lek wpływa na poprawę motoryki u niemowląt, które go otrzymywały.*

*W publikacji prezentującej wyniki badania nie osiągnięto jednak wymaganej liczby zdarzeń, aby przeprowadzić analizę przeżycia. Na dzień analizy mediana wieku zgonu lub stałej wentylacji nie została osiągnięta, ponieważ większość uczestników przeżyło bez stałej wentylacji.*

*Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną leku Spinraza we wskazaniu rdzeniowy zanik mięśni typ I. Wg ekspertów klinicznych „lek jest skuteczny i bezpieczny w populacji badanej, prowadzi do znamiennej poprawy funkcji ruchowych oraz wpływa pozytywnie na przeżycie” oraz następuje „znaczna poprawa w obiektywnych skalach oceny funkcjonowania ruchowego u chorych, u których włączono leczenie po wystąpieniu objawów choroby. Zmniejszenie ryzyka zgonu i konieczności stosowania wsparcia oddechowego”.*

#### Bezpieczeństwo stosowania

*Lek jest podawany do przestrzeni płynowej kręgosłupa w nakłuciu lędźwiowym.*

*W badaniu skuteczności klinicznej Finkel 2017 do poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów leczonych nusinersenem, należą: zaburzenia oddechowe, niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, niedodma, ostra niewydolność oddechowa, zachyłkowe zapalenie płuc. Zdarzenia te mogą być prawdopodobnie powiązane z obecnością poważnej choroby, jaką jest rdzeniowy zanik mięśni typ I. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z podaniem leku przez nakłucie lędźwiowe. Zdaniem ekspertów klinicznych lek jest bezpieczny*

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

*Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest do zaakceptowania, szczególnie, że nieskuteczne leczenie prowadzi do znacznego pogorszenia się stanu dziecka, a także zgonu w krótkim, zazwyczaj kilkuletnim okresie czasu. Jednak brak zwiększonego udokumentowanego przeżycia całkowitego związanego ze stosowaniem nusinersenu u dzieci stanowi istotne ograniczenie jeśli chodzi o korzyść ze stosowania leku.*

*W opinii ekspertów klinicznych „zgodnie z wynikami badania III fazy leku korzyści stosowania terapii Spinrazą przewyższają ryzyko stosowania zapewniając poprawę funkcjonowania, wydłużenie przeżycia, umożliwia większy zakres samodzielności typowy dla danego przedziału wiekowego.*

*Nie notowano poważnych działań niepożądanych związanych z lekiem. Łagodne działania niepożądane związane były ze sposobem podania (wkłucie lędźwiowe)”.*

#### Konkurencyjność cenowa

*Spinraza jest jedynym preparatem na świecie zatwierdzonym przez FDA i EMA do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni. Lek jest od 5 lat w fazie prób klinicznych i wydaje się obiecującym. Jednakże koszt stosowania leku [REDACTED].*

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

*Ocenia się, że koszt dwumiesięcznego leczenia (cztery dawki leku) wyniesie ok. jednego miliona pięćset dwadzieścia siedem tysięcy złotych, zaś lek powinien być podawany aż do końca życia pacjenta. W USA roczne koszty leczenia wynoszą ok. 750 tysięcy dolarów. Lek nie jest refundowany przez żaden kraj.*

*W Polsce szacuje się, że może się znaleźć ok. 150 niemowląt i małych dzieci, które mogą być leczone Spinrazą, co spowoduje wydatki rzędu [REDACTED].*

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Wg ekspertów klinicznych, w chwili obecnej nie ma alternatywnych technologii medycznych (farmakoterapii) rdzeniowego zaniku mięśni. Zalecane jest leczenie zgodne z tzw. standardem opieki, tj. leczenie objawowe.*

#### **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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych „Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni typ I (ICD10: G12.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” nr OT.422.15.2017, Data ukończenia: 15 grudnia 2017.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

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



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 411/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku o projekcie programu „Program koordynacji profilaktyki złamań osteoporotycznych” Ministra Zdrowia

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program koordynacji profilaktyki złamań osteoporotycznych” Ministra Zdrowia, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*W ramach Programu przewiduje się przeprowadzenie akcji informatyczno-edukacyjnej dla wybranej grupy pracowników ochrony zdrowia oraz populacji kobiet w wieku od 50-70lat, biorących udział w projekcie. Drugi etap, to konsultacja pielęgniarsko-lekarska na poziomie POZ, AOS, a także leczenia szpitalnego (na tym poziomie przewiduje się wykonanie badań densytometrycznych i radiologicznych w celu oceny ryzyka złamań przy użyciu narzędzia FRAX). Realizację Programu zaplanowano na lata 2017-2023.*

*Projekt wpisuje się w aktualne działania w ramach Narodowego Programu Zdrowia (2016-2018), stanowiąc kontynuację m.in. celu operacyjnego „Promocja zdrowego i aktywnego starzenia się” oraz koresponduje ze świadczeniem gwarantowanym w ramach AOS „Porada specjalistyczna- leczenie osteoporozy”. Opiniowany projekt realizuje priorytet zdrowotny „zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostno-stawowego”, zawarty w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia (Dz.U.2009, Nr 137, poz. 1126).*

*Problem zdrowotny Wnioskodawca opisał w sposób prawidłowy. Przedstawiono między innymi informację o przynależności Polski do krajów z grupy średniego ryzyka złamań, wskazując na brak precyzyjnych danych dotyczących epidemiologii złamań osteoporotycznych (brak rejestru centralnego).*

*Głównym celem programu jest „wdrożenie skoordynowanego systemu wczesnej identyfikacji populacji kobiet w wieku 50-70 lat zagrożonych złamaniami niskoenergetycznymi oraz chorych z już dokonаныmi złamaniami i kierowanych do właściwych ośrodków zajmujących się diagnostyką, prewencją oraz leczeniem osteoporozy”. Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił 6 celów szczegółowych. Zarówno cel główny jak i cele szczegółowe nie zostały*



*sformułowane zgodnie z regułą S.M.A.R.T. Należy je przerehabilitować, aby odpowiadały takim celom jak: osiągalny, sprecyzowany, mierzalny, istotny i osiągalny w czasie.*

*Przedstawione 10 mierników efektywności programu nie odnoszą się do wszystkich zaplanowanych w projekcie działań. Nie określony został sposób zakończenia udziału w PPZ, a wymagania dla realizacji projektu dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych wymagają uzupełnienia. Populacja kobiet w wieku 50-70 lat zaproszonych do udziału w programie ma wynosić 82000 osób. Autorzy projektu podali, że w Polsce mieszka ponad 5,5 miliona kobiet w tej grupie wiekowej. Nie jest jasne dlaczego program został ograniczony do granicy wiekowej 70 lat, skoro średni wiek życia dla kobiet oceniany w roku 2014 wynosił 81,6 lat.*

*Przedstawiono budżet całkowity wynoszący 10 000 000 zł z podziałem na poszczególne lata trwania programu, ale tylko do 2020 roku, a projekt planowany jest do 2023 roku. Brak jest uzasadnienia tych rozbieżności, nie wskazano ponadto kosztów przewidzianych na realizację planów edukacyjnych. Program współfinansowany ma być ze środków EFS, jednak nie podano w jakiej wysokości. Powyższe dane wymagają stosownego uzupełnienia.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.440.7.2017 „Program koordynacji profilaktyki złamań osteoporotycznych” realizowany przez: Ministra Zdrowia, Warszawa, grudzień 2017 oraz Aneksu pn. „Programy profilaktyki osteoporozy pierwotnej – wspólne podstawy oceny” z grudnia 2017 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 412/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku o projekcie programu „Dzienny Dom Opieki Medycznej w Gminie Miejskiej Kraków”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Dzienny Dom Opieki Medycznej w Gminie Miejskiej Kraków”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### **Uzasadnienie**

*Oceniany projekt programu wpisuje się w następujące priorytety: „rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności” oraz „poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w wieku podeszłym”, należące do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 21 sierpnia 2009 r. (Dz. U. 2009, Nr 137, poz. 1126). Planowane przez wnioskodawcę rozwiązanie stanowi realizację działań na rzecz osób starszych i niesamodzielnych, określonych w dokumencie pn.: „Założenia długofalowej polityki senioralnej w Polsce na lata 2014-2020”, przyjętym Uchwałą Nr 238 Rady Ministrów z dnia 24 grudnia 2013 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Założenia Długofalowej Polityki Senioralnej w Polsce na lata 2014-2020 (M.P. z 2014 r., poz. 118). Jednocześnie zaplanowane w ocenianym projekcie działania są zbieżne z wypracowanymi przez Ministerstwo Zdrowia w ramach pilotażowego rozwiązania organizacyjnego, jakim są Dienne Domy Opieki Medycznej (DDOM). DDOM finansowane były z Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój (PO WER). Poszczególne interwencje, które zaplanowano w ramach funkcjonowania DDOM w Gminie Miejskiej Kraków, będą zastosowane u różnych osób w zależności od potrzeb i od decyzji lekarza. W związku z powyższym niemożliwe jest jednoznacznie określenie, czy przesłany do oceny projekt spełnia ustawową definicję PPZ. Dienne Domy Opieki Medycznej powstały jako odpowiedź na zdiagnozowaną w dokumentach strategicznych potrzebę deinstytucjonalizacji opieki medycznej, która jest rozumiana jako przejście od usług świadczonych w formach instytucjonalnych do usług świadczonych na poziomie lokalnych społeczności. DDOM są jednocześnie odpowiedzią na problemy starzejącego się społeczeństwa.*



Celem głównym programu jest wsparcie deinstytucjonalizacji opieki nad osobami zależnymi na terenie Miasta Krakowa, poprzez stworzenie i wdrożenie rozwiązań zapewniających w okresie realizacji programu opiekę min. 250 osobom niesamodzielnym, zwłaszcza po 65 r.ż., których stan zdrowia nie pozwala na pozostawanie wyłącznie pod opieką podstawowej i ambulatoryjnej opieki, a jednocześnie nie wymaga opieki całodobowej. Populacja to niesamodzielne osoby z terenu miasta Kraków, którzy w ocenie skalą poziomu samodzielności (skala Barthel) otrzymali 40-65 punktów, ze szczególnym uwzględnieniem osób po 65 r.ż. (250 osób, w tym 188 osób powyżej 65 r.ż.).

Głównym celem programu jest zapewnienie właściwej opieki oraz wydłużenia okresu sprawności psychofizycznej i możliwości pełnienia ról społecznych i zawodowych osobom z chorobami przewlekłymi, niepełnosprawnymi, czy w podeszłym wieku. Utworzenie dziennego domu opieki medycznej (DDOM), w ramach którego pacjent zostanie poddany interwencjom (katalog 130 świadczeń) prowadzonych przez wielodyscyplinarny zespół.

W treści projektu programu wymieniono także 6 celów szczegółowych, które nie zostały sformułowane w pełni zgodnie z regułą S.M.A.R.T. Cele szczegółowe powinny być sprecyzowane, mierzalne, osiągalne, istotne i zaplanowane w czasie. Część zaproponowanych przez wnioskodawcę celów stanowią działania, a nie dążenia do uzyskania konkretnie zdefiniowanej zmiany. Wnioskodawca przypisał również mierniki efektywności (wraz z wartościami docelowymi) do wszystkich przytoczonych wyżej celów szczegółowych. Należy zaznaczyć, że zaproponowane wskaźniki w większości mają charakter ilościowy, więc niemożliwe będzie dokonanie obiektywnej i precyzyjnej oceny stopnia realizacji powyższych celów.

Wnioskodawca odniósł się do sposobu powiązania działań programu ze świadczeniami finansowanymi ze środków publicznych. Wartym odnotowania jest fakt, że kategorie świadczeń zdrowotnych wskazane w projekcie (m.in. opieka pielęgniarska, poradnictwo, rehabilitacja) są zbieżne ze świadczeniami określonymi Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej (Dz. U. 2015 poz. 1658 z późn. zm.) Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami projektu, adresatami planowanych działań są osoby, które uzyskały wynik 40-65 pkt w skali samodzielności (skala Barthel). Natomiast rozporządzenie odnosi się do osób, które zgodnie z ww. skalą otrzymały 40 punktów lub mniej. Wnioskodawca określił sposób wyboru realizatora programu. Wskazano sposób zakończenia udziału w programie. Zaplanowano około 130 interwencji, jednak brak możliwości ich oceny z uwagi na fakt stosowania ich u różnych osób. Interwencje będą dobierane indywidualnie przez zespół terapeutyczny

*do wskazań pacjenta. Poza tym przewidziano również transport i wyżywienie osób uczestniczących w programie.*

*Wskazano budżet całkowity i jednostkowy. Program ma być w całości finansowany z budżetu Miasta Kraków.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.337.2017 „Dzienny Dom Opieki Medycznej w Gminie Miejskiej Kraków” realizowany przez: Miasto Kraków, Warszawa, grudzień 2017 oraz Aneksu „Programy z zakresu profilaktyki geriatrycznej – wspólne podstawy oceny” z sierpnia 2015.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 413/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

o projekcie programu „Profilaktyka i wczesne wykrywanie wad słuchu wśród uczniów klas pierwszych szkół podstawowych z terenu miasta Jastrzębie-Zdrój”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Profilaktyka i wczesne wykrywanie wad słuchu wśród uczniów klas pierwszych szkół podstawowych z terenu miasta Jastrzębie-Zdrój”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Przedmiotowy program odnosi się do konkretnego, dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim są wady słuchu wśród dzieci w wieku szkolnym. Wpisuje się on w priorytety zdrowotne zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 21 sierpnia 2009 r. ws. priorytetów zdrowotnych (Dz.U.2009 nr 137 poz. 1126).*

*Badanie słuchu metodą audiometrii tonalnej (dla obydwu uszu dla tonów o częstotliwości: 1000, 2000 i 4000 Hz przy 20 dB) jest zgodne z rekomendacjami (ASHA 2016, AAP 2010). Odnalezione dowody naukowe wskazują, że audiometria tonalna wydaje się być odpowiednim narzędziem do stosowania w badaniach przesiewowych (Bamford 2007). Badania z użyciem audiometrii tonalnej mogą zidentyfikować utratę słuchu u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym (Prieve 2015).*

*Populacją wybraną przez wnioskodawcę są dzieci w wieku 7 lat. Należy zaznaczyć, że odnalezione wytyczne zgodnie podkreślają, że podstawową populacją docelową w zakresie ocenianych projektów programów powinny być wszystkie dzieci w wieku od 4 do 7 lat (AAP 2016, ECS 2012, AAA 2011). Mając na uwadze powyższe, populacja dobrana została w sposób prawidłowy.*

*Ponadto, za wartościowe uznać należy kierowanie działań o charakterze informacyjno-edukacyjnym także do nauczycieli. Odnalezione wytyczne (AAP 2016) sugerują zwrócenie szczególnej uwagi na zachowania mogące świadczyć o występowaniu u danego ucznia problemów ze słuchem.*



*Uwagi zawarte w raporcie AOTMiT głównie odnoszą się do przeformułowania celów programu oraz mierników efektywności. Mając na uwadze termin wydania opinii, wątpliwości budzi zaplanowanie realizacji programu w roku 2017.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.340.2017 „Profilaktyka i wczesne wykrywanie wad słuchu wśród uczniów klas pierwszych szkół podstawowych z terenu miasta Jastrzębie-Zdrój” realizowany przez: Miasto Jastrzębie-Zdrój, Warszawa, grudzień 2017 oraz Aneksu „Badania przesiewowe słuchu u dzieci w wieku szkolnym – wspólne podstawy oceny” z września 2016 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 414/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

o projekcie programu „Program szczepień profilaktycznych przeciw grypie dla gminy Grębów na lata 2018 – 2021”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program szczepień profilaktycznych przeciw grypie dla gminy Grębów na lata 2018 – 2021”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Przedmiotowy program odnosi się do konkretnego, dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego – profilaktyki grypy i jej powikłań. Wpisuje się on w priorytety zdrowotne zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 21 sierpnia 2009 r. ws. priorytetów zdrowotnych (Dz.U.2009 nr 137 poz. 1126).*

*Wybór grupy docelowej osób  $\geq 60$  r.ż. jest zgodny z wytycznymi – objęcie szczepieniami osób po 50 roku życia jest bowiem rekomendowane przez KLRwP (2016), ACIP CDC (2013), ICSI (2010), CDC (2009), MQIC (2008), Polskie Standardy Profilaktyki i Leczenia Grypy (2007). Ponadto, część rekomendacji wskazuje na zasadność przeprowadzania szczepień przeciwko grypie po 65 r.ż. (m. in. WHO 2012, ECDC 2016, Francja 2008, Szwajcaria 2007, PHAC 2006). Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2017 rok, szczepienia przeciwko grypie należą do grupy szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków Ministra Zdrowia. Zgodnie ze wspomnianym dokumentem, szczepienia te zaleca się m.in. „osobom w wieku powyżej 55 lat”, zatem również w grupie wiekowej przewidzianej przez wnioskodawcę w projekcie programu.*

*Uwagi zawarte w raporcie AOTMiT głównie odnoszą się do przeformułowania celów programu oraz mierników efektywności. Wyjaśnienia wymaga również sposób sfinansowania badania lekarskiego, procedury podania szczepionki oraz sporządzenia dokumentacji medycznej.*

*Należy zaznaczyć, że w przypadku szczepień przeciwko grypie, Kolegium Lekarzy Rodzinnych wskazuje, że można je podawać przez cały sezon występowania grypy, najlepiej jednak szczepić w okresie od września do połowy listopada (KLR*



2016). Wnioskodawca nie określił okresu, w którym zostaną wykonane szczepienia w ramach programu.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.341.2017 „Program szczepień profilaktycznych przeciw grypie dla gminy Grębów na lata 2018 – 2021” realizowany przez: Gminę Grębów, Warszawa, grudzień 2017 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, z października 2017 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 415/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku  
o projekcie programu „Program zwiększania dostępności  
do świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej  
dla mieszkańców Gminy Wojcieszów”

*Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program zwiększania dostępności do świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej dla mieszkańców Gminy Wojcieszów”.*

### Uzasadnienie

*Proponowane przez Wnioskodawców interwencje powielają świadczenia gwarantowane finansowane ze środków publicznych. Warto jednak zaznaczyć, iż zgodnie z Ustawą, na podstawie art. 9a i 9b, jednostki samorządu terytorialnego w celu zaspokajania potrzeb wspólnoty samorządowej w zakresie ochrony zdrowia (uwzględniając w szczególności regionalną mapę potrzeb zdrowotnych, priorytety dla regionalnej polityki zdrowotnej oraz stan dostępności świadczeń opieki zdrowotnej na obszarze województwa) mogą finansować dla mieszkańców tej wspólnoty świadczenia gwarantowane. Nie wskazuje się, że działania te powinny być finansowane w ramach programu polityki zdrowotnej.*

*Projekt dotyczy bardzo rozległego problemu zdrowotnego. W opisie problemu nie przedstawiono żadnych konkretnych informacji dotyczących niepełnosprawności i rehabilitacji, wskazano jedynie na schorzenia u osób, które będą mogły być poddane zabiegom wskazanym w projekcie programu.*

*Warto zaznaczyć, że programy polityki zdrowotnej poświęcone działaniom zapobiegającym wystąpieniu oraz pogłębieniu niepełnosprawności nie są programami o dobrze zdefiniowanym problemie zdrowotnym i ściśle określonej populacji. Niepełnosprawność to długotrwały stan, w którym występują pewne ograniczenia w prawidłowym funkcjonowaniu człowieka. Pojęcie to odnosi się do populacji zróżnicowanych pod kątem rodzaju (kategorii) niepełnosprawności, okresu życia, w którym ona wystąpiła, przyczyny, czy stopnia niepełnosprawności, a tym samym populacji o różnych wymaganiach terapeutycznych, jak również edukacyjnych, czy społecznych.*



Autorzy projektu programu nie przedstawili danych epidemiologicznych dotyczących niepełnosprawności w Polsce i w regionie. Przedstawiono natomiast zdawkowe informacje dotyczące danych jednostek chorobowych, np. reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, osteoporozy czy udaru mózgu. Wnioskodawca w sposób nieprawidłowy odniósł się do danych lokalnych, wskazując jedynie na procentowe wartości przy danym schorzeniu, nie podając, do jakich wskaźników epidemiologicznych się odnoszą. Cel główny, jak i cele szczegółowe programu zostały sformułowane w sposób nieprawidłowy. Część z zaproponowanych mierników efektywności programu nie odnosi się bezpośrednio do jego celów oraz nie umożliwiają one oceny poprawy ogólnej sprawności osób uczestniczących w programie. Mając na uwadze termin wydania opinii, wątpliwości budzi zaplanowanie realizacji programu w roku 2017.

W treści projektu programu występują rozbieżności odnośnie liczby osób uprawnionych do uczestniczenia w planowanych działaniach. Błędnie oszacowano odsetek osób, których możliwe jest objęcie programem. Nie przedstawiono całkowitych kosztów programu na lata 2018-2019.

W zestawieniu kosztów przedstawionym przez autorów projektu nie uwzględniono kosztu: elektrostymulacji, prądów Traberta, diatermii krótkofalowej i nauki czynności lokomocyjnych, które zostały zaplanowane w ramach interwencji w programie. Wskazano natomiast na wykonanie następujących zabiegów: prądów Kotza, masażu częściowego oraz proprioceptywnego nerwowo-mięśniowego torowania ruchu (PNF), mimo braku zaplanowania ww. świadczeń w punkcie dotyczącym planowanych interwencji w programie. Nie jest zatem do końca jasne, jakie zabiegi miałyby być wykonywane w ramach programu.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.342.2017 „Program zwiększania dostępności do świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej dla mieszkańców Gminy Wojcieszów” realizowany przez: Gminę Wojcieszów, Warszawa, grudzień 2017 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży” z sierpnia 2016 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 416/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku  
o projekcie programu „Program badań przesiewowych w kierunku  
wczesnego wykrywania raka szyjki macicy wykonywanych  
w technologii LBC LIQUI-PREP LGM dla miasta Sandomierza na lata  
2018-2020”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka szyjki macicy wykonywanych w technologii LBC LIQUI-PREP LGM dla miasta Sandomierza na lata 2018-2020”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

### Uzasadnienie

*Opiniowany projekt wpisuje się w priorytet dotyczący „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 21 sierpnia 2009 r. (Dz. U. 2009, Nr 137, poz. 1126). Dotyczy badań przesiewowych w kierunku wykrywania raka szyjki macicy. Wnioskodawca przedstawił opis ww. nowotworu, wymienił czynniki ryzyka raka szyjki macicy oraz odniósł się do sposobów leczenia opisywanego nowotworu. Jak wskazuje realizator wśród interwencji planowanych do realizacji wymieniono badania przesiewowe obejmujące: pobranie materiału diagnostycznego z kanału szyjki macicy (wykonywane przez położne lub lekarzy - pobieranie wymazu przy użyciu szczoteczki jednorazowej typu cytobrush Rovers), badania wykonywane w technologii LBC Liqui-PREP prod. LGM International Inc. (USA) oraz dokonywanie oceny mikroskopowej w systemie Bethesda 2001. Realizowane będą także działania informacyjno-edukacyjne w formie spotkań, na których poruszane będą zagadnienia dotyczące realizacji przesiewowego badania wczesnego wykrywania raka szyjki macicy oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zmian NiP szyjki macicy.*

*Należy wskazać, że badania cytologiczne są badaniami rekomendowanymi do skryningu w kierunku raka szyjki macicy. Realizator planuje wykonać badania skryningowe stosując metodę cytologii płynnej, wskazując na jej lepszą jakość. Dowody naukowe wskazują, że nie ma klinicznie istotnych różnic*



w dokładności pomiędzy cytologią płynną a cytologią konwencjonalną (USPSTF 2012). NICE natomiast rekomenduje, aby cytologia płynna była wykorzystywana jako podstawowy sposób przetwarzania próbek w programach badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy (NICE – stanowisko wydane w roku 2003, podtrzymane w roku 2014).

Populacja docelowa to kobiety od 19 do 70 roku życia, ale, jak wskazuje realizator, zakwalifikowane będą również kobiety 17 i 18-letnie. Należy tu wskazać, że przesiewowe badania cytologiczne należy rozpocząć u kobiet w 21 roku życia i powtarzać je co 3 lata (ACP 2015, ACS/ASCCP/ASCP 2012, USPSTF 2012, ACOG 2012). Nie należy prowadzić badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy u kobiet przed 21 rokiem życia oraz wykonywać ich częściej niż co 3 lata (ACP 2015). Przy czym u kobiet 30-letnich, które preferują rzadsze wykonywanie badań przesiewowych, można wykonać badania cytologiczne i testy w kierunku HPV raz na 5 lat (ACP 2015). Zbyt wczesne rozpoczęcie badań przesiewowych prowadzi do rozpoznawania zmian (i ich leczenia), które mogłyby ustąpić samoistnie, a krótszy interwał czasowy między badaniami zwiększa częstość niekorzystnych zdarzeń związanych z fałszywie dodatnimi wynikami i wdrożeniem inwazyjnych procedur (ACP 2015). Badanie przesiewowe należy zakończyć u kobiet po ukończeniu 65 lat, jeśli 3 kolejne badania cytologiczne lub 2 badania cytologiczne w połączeniu z testami w kierunku HPV w ciągu poprzednich 10 lat dały wynik ujemny, a ostatnie badanie wykonano w ciągu ostatnich 5 lat (ACP 2015).

W programie należy prawidłowo sformułować cele, w tym główny i szczegółowe, zgodnie z koncepcją S.M.A.R.T., według której powinny one być sprecyzowane, mierzalne, osiągalne, istotne i zaplanowane w czasie.

W treści projektu wskazano także 8 mierników efektywności. Należy zaznaczyć, że przedstawione mierniki mają charakter głównie ilościowy. Nie pozwolą one jednak na obiektywne i precyzyjne zmierzenie stopnia realizacji poszczególnych celów.

Wnioskodawca przedstawił kryteria włączenia do programu. Wymieniono wśród nich chęć wykonania badania przesiewowego pacjentek z grupy docelowej, podpisanie druku świadomej zgody na udział w programie oraz wypełnienie ankiety medycznej dot. stanu zdrowia i uwarunkowań w zakresie badania cytologicznego LBC Liqui-PREP. Do projektu nie dołączono wzoru żadnego z wymienionych powyżej dokumentów. Kryteriami wyłączenia z programu są czasowe przeciwwskazania medyczne. Wnioskodawca nie odniósł się do rodzaju wspomnianych przeciwwskazań.

Planowane działania informacyjno - edukacyjne zostały wskazane w sposób pobieżny.

*W części projektu poświęconej kosztom wnioskodawca przedstawił koszty jednostkowe, planowane koszty całkowite, źródła finansowania oraz argumenty przemawiające za tym, że wykorzystanie dostępnych środków jest optymalne. Warto zaznaczyć, że wnioskodawca oszacował populację kobiet uprawnionych do skorzystania z programu na 3 115 rocznie. Przedstawione koszty umożliwią natomiast wykonanie badań u 48% ww. populacji docelowej (1 500 osób). Nie wiadomo zatem, czy w przypadku, gdy chęć udziału w przewidzianych działaniach zgłosi dużo większa liczba kobiet, wnioskodawca ze względów finansowych, będzie w stanie zapewnić im taką możliwość.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.346.2017 „Program badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka szyjki macicy wykonywanych w technologii LBC LIQUI-PREP LGM dla miasta Sandomierza na lata 2018-2020” realizowany przez: Miasto Sandomierz, Warszawa, grudzień 2017 oraz Aneksu „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny” z listopada 2015.