



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.37.2018.LAn

Protokół nr 35/2018
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 24 września 2018 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)

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

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Konrad Maruszczky
4. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
5. Tomasz Pasierski
6. Jakub Pawlikowski
7. Andrzej Śliwczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Adam Maciejczyk
2. Rafał Niżankowski

Proponowany porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia, omówienie i zatwierdzenie porządku obrad, omówienie konfliktów interesów członków Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku MAVENCLAD (cladribinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku CAPRELSA (vandetanibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”.
4. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program polityki zdrowotnej z zakresu wsparcia leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców Miasta Bydgoszczy w latach 2019-2022”.
5. Przygotowanie opinii nt. zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną filgrastimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL, anemia aplastyczna, neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w CHPL, neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w CHPL.



6. Przygotowanie opinii nt. zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxorubicinum we wskazaniach: ICD-10 C81 (Choroba Hodgkina) wraz z podkodami: C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9, ICD-10 C82 (Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)) wraz z podkodami: C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, ICD-10 C83 (Chłoniaki nieziarnicze rozlane) wraz z podkodami: C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, ICD-10 C84 (Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T) wraz z podkodami: C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, ICD-10 C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych) wraz z podkodami: C85.0, C85.1, C85.7, C85.9.
7. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Powiatu Piłskiego na lata 2019-2020”,
 - 2) „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Kołobrzeg w latach 2019-2023”,
 - 3) „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Stepnica w wieku 65 lat i więcej na lata 2018-2022”,
 - 4) „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Rzepin w wieku 60 lat i więcej”,
 - 5) Program Polityki Zdrowotnej „Profilaktyka raka szyjki macicy i innych chorób wywołanych przez zakażenie wirusem HPV dla Miasta Mińsk Mazowiecki na lata 2018-2020”,
 - 6) „Program Polityki Zdrowotnej Gminy Miejskiej Włodawa na lata 2019-2022 obejmujący szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) - dziewczynki 13-letnie”.
8. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
9. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:15, przy obecności 7 członków Rady, co zapewniło uzyskanie niezbędnego kworum.

Rada jednogłośnie przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk AOTMiT zaprezentował podsumowanie informacji z materiałów analitycznych, dotyczących wniosku refundacyjnego (*objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego*).

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Jakub Pawlikowski, Andrzej Śliwczyński i Michał Myśliwiec.

Następnie, Rada wysłuchała opinii dopuszczonej do udziału w posiedzeniu p. Magdaleny Fac-Skhirtladze – Sekretarz Generalnej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego.

Projekt stanowiska przedstawił Jakub Pawlikowski, po czym Rada rozpoczęła dyskusję, w trakcie której głos zabrali: Jakub Pawlikowski, Andrzej Śliwczyński i Michał Myśliwiec.

W następstwie przeprowadzonej dyskusji, Rada sformułowała treść stanowiska. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 osób obecnych) uchwaliła stanowisko (załącznik do protokołu).

Ad 3. Rada podjęła decyzję o omówieniu tematu, mimo nieobecności Anetty Undas (z przyczyn losowych), która została wyznaczona przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska.

Analityk AOTMiT zaprezentował podsumowanie informacji z materiałów analitycznych, dotyczących wniosku refundacyjnego.

Następnie, Rada wysłuchała opinii osób dopuszczonych do udziału w posiedzeniu:

- prof. dr hab. n. med. Marka Ruchały – Kierownika Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,
- p. Joanny Charchuty – pacjentki i przedstawicielki organizacji Łąka Motyli,
- p. Elżbiety Kozik – Prezesa Organizacji Polskie Amazonki Ruch Społeczny.

Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała odpowiadał także na pytania zadawane przez Radę.

W części przeznaczony na dyskusję głos zabrał: Andrzej Śliwczyński, a następnie, z uwagi na dalszą nieobecność Anetty Undas, Rada zdecydowała o kontynuowaniu tematu pod koniec posiedzenia, w związku z czym zmieniono porządek obrad.

Zmieniony porządek obrad (w zakresie dotychczas nieomawianych punktów):

4. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program polityki zdrowotnej z zakresu wsparcia leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – *in vitro* dla mieszkańców Miasta Bydgoszczy w latach 2019-2022”.
5. Przygotowanie opinii nt. zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną filgrastimum we wskazaniach: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL, anemia aplastyczna, neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w CHPL, neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w CHPL.
6. Przygotowanie opinii nt. zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną doxorubicinum we wskazaniach: ICD-10 C81 (Choroba Hodgkina) wraz z podkodami: C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9, ICD-10 C82 (Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)) wraz z podkodami: C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, ICD-10 C83 (Chłoniaki nieziarnicze rozlane) wraz z podkodami: C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, ICD-10 C84 (Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T) wraz z podkodami: C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, ICD-10 C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych) wraz z podkodami: C85.0, C85.1, C85.7, C85.9.
7. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Powiatu Piłskiego na lata 2019-2020”,
 - 2) „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Kołobrzeg w latach 2019-2023”,
 - 3) „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Stepnica w wieku 65 lat i więcej na lata 2018-2022”,
 - 4) „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Rzepin w wieku 60 lat i więcej”,
 - 5) Program Polityki Zdrowotnej „Profilaktyka raka szyjki macicy i innych chorób wywołanych przez zakażenie wirusem HPV dla Miasta Mińsk Mazowiecki na lata 2018-2020”,
 - 6) „Program Polityki Zdrowotnej Gminy Miejskiej Włodawa na lata 2019-2022 obejmujący szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) - dziewczynki 13-letnie”.

8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku CAPRELSA (vandetanibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”.
9. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 4. Analitik AOTMiT zaprezentował podsumowanie informacji z materiałów analitycznych, dotyczących programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego.

Propozycję opinii przedstawił Konrad Maruszczyk, po czym głos zabrał Jakub Pawlikowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami za, przy 2 głosach przeciw (7 osób obecnych) uchwaliła opinię (załącznik do protokołu).

Ad 5. Analitik AOTMiT zaprezentował podsumowanie informacji z materiałów analitycznych, dotyczących substancji czynnej w ramach cyklicznej oceny off-label (objęcie refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach pozarejestacyjnych).

Propozycję opinii przedstawił Tomasz Pasierski, po czym głos zabrał Andrzej Śliwczyński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 osób obecnych) uchwaliła opinię (załącznik do protokołu).

Ad 6. Rada rozpoczęła ten punkt obrad od przedstawienia przez Andrzeja Śliwczyńskiego propozycji opinii, dotyczącej substancji czynnej w ramach cyklicznej oceny off-label.

W dyskusji głos zabrali: Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski, Andrzej Śliwczyński, Anna Gręziak i Anna Cieślik. W jej trakcie, analitik AOTMiT, na prośbę Rady, zaprezentował wybrane informacje z materiałów analitycznych.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji, Rada sformułowała treść opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 6 głosami za, przy 1 głosie przeciw uchwaliła opinię (załącznik do protokołu).

Ad 7. 1) Analitik AOTMiT podsumował informacje z opracowania analitycznego dotyczącego opiniowanego projektu programu polityki zdrowotnej, przedstawionego przez jednostkę samorządu terytorialnego.

Propozycję opinii przedstawił Konrad Maruszczyk.

W wyniku dyskusji, w trakcie której głos zabrali: Michał Myśliwiec i Jakub Pawlikowski, sformułowano treść opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 5 głosami za, przy 2 głosach przeciw uchwaliła opinię (załącznik do protokołu).

2) Analitik AOTMiT podsumował informacje z opracowania analitycznego dotyczącego opiniowanego projektu programu polityki zdrowotnej, przedstawionego przez jednostkę samorządu terytorialnego.

Propozycję opinii przedstawił Konrad Maruszczyk.

Z uwagi na brak głosów krytycznych wobec propozycji opinii, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 5 głosami za, przy 2 głosach przeciw uchwaliła opinię (załącznik do protokołu).

3) Analitik AOTMiT podsumował informacje z opracowania analitycznego dotyczącego opiniowanego projektu programu polityki zdrowotnej, przedstawionego przez jednostkę samorządu terytorialnego.

Propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak, a następnie Michał Myśliwiec wprowadził zmiany w treści opinii.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 osób obecnych) uchwaliła opinię (załącznik do protokołu).

4) Analityk AOTMiT podsumował informacje z opracowania analitycznego dotyczącego opiniowanego projektu programu polityki zdrowotnej, przedstawionego przez jednostkę samorządu terytorialnego.

Propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak.

Z uwagi na brak głosów krytycznych wobec propozycji opinii, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 osób obecnych) uchwaliła opinię (załącznik do protokołu).

5) Analityk AOTMiT podsumował informacje z opracowania analitycznego dotyczącego opiniowanego projektu programu polityki zdrowotnej, przedstawionego przez jednostkę samorządu terytorialnego.

Propozycję opinii przedstawiła Anna Cieślik, następnie Michał Myśliwiec wprowadził zmiany w treści opinii.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 osób obecnych) uchwaliła opinię (załącznik do protokołu).

6) Analityk AOTMiT podsumował informacje z opracowania analitycznego dotyczącego opiniowanego projektu programu polityki zdrowotnej, przedstawionego przez jednostkę samorządu terytorialnego.

Propozycję opinii przedstawił Michał Myśliwiec.

Z uwagi na brak głosów krytycznych wobec propozycji opinii, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 osób obecnych) uchwaliła opinię (załącznik do protokołu).

Ad 8. (cd. pkt. 3.) Z uwagi na dalszą nieobecność Anetty Undas, propozycję stanowiska przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji Rady oraz formułowaniu treści stanowiska udział wzięli: Andrzej Śliwczyński, Michał Myśliwiec, Jakub Pawlikowski, Konrad Maruszczyk, Anna Gręziak, Tomasz Pasierski i Anna Cieślik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami za, przy 1 głosie przeciw uchwaliła stanowisko (załącznik do protokołu).

Ad 9. Przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia w dniach 15 i 22 października 2018 r.

Ad 10. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 14:23.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 87/2018 z dnia 24 września 2018 roku

w sprawie oceny leku Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, kod EAN: 4054839365331,*
- *Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, kod EAN: 4054839365348,*
- *Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, kod EAN: 4054839365355,*

w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i uważa, że cena leku powinna zostać obniżona do poziomu ceny refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W odniesieniu do programu lekowego w monitorowaniu programu należy uwzględnić częstsze badanie morfologii krwi, np. po 2,3,6,9 i 12 miesiącach po podaniu leku.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Według szacunkowych danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce żyje ok. 45 tys. chorych na SM. Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w ramach istniejącego programu lekowego. Jako komparator dla produktu Mavenclad (kladrybina) wnioskodawca wskazał placebo oraz leki dostępne w ramach programów lekowych: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatiramery, teryflunomid, alemtuzumab, fingolimod, natalizumab.



Dowody naukowe

Wyniki porównań pośrednich w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) w populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) wskazują na statystycznie istotną różnicę na korzyść kladrybiny (CLA) dla porównania z octanem glatiramery (GA), interferonem beta-1a 30 µg (IFN B1a 30), interferonem beta-1a 44 µg (IFN B1a 44), a także fumaranem dimetylu (DMF) i teryflunomidem (TER), z tym że różnice dla tych dwóch ostatnich porównań są na granicy istotności statystycznej. W porównaniu kladrybiny z natalizumabem (NAT), fingolimodem (FIN) i alemtuzumabem (ALE) nie wykazano istotnych statystycznie różnic, co pozwala na wnioskowanie o ich podobnej skuteczności. Wyniki analiz wskazują również na wyższą skuteczność kladrybiny w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg (IFN B1a 44) w zakresie 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP), w porównaniu z fumaranem dimetylu (DMF) w zakresie 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP). Dla pozostałych punktów końcowych wyniki porównań pośrednich nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności, głównie ze względu na niekompletność danych i nieistotność statystyczną wyników, co może być spowodowane niską mocą statystyczną danych włączonych do analizy.

Stosowanie kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego uwzględniają niektóre rekomendacje kliniczne (AAEN 2018, ECTRIMS EAN 2018, NICE 2017 i 2018), choć siła zaleceń zazwyczaj jest słaba. Istnieją także opinie negatywne, wskazujące na brak spełnienia kryterium proporcjonalności pomiędzy skutecznością a bezpieczeństwem (Prescrire 2018).

W zakresie analizy bezpieczeństwa porównanie pośrednie możliwe było tylko dla populacji szerszej niż wnioskowana. Nie wykazano w niej istotnych statystycznie różnic względem komparatorów w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem ani ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs), bez uwzględniania rzutu choroby. Natomiast w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) z uwzględnieniem rzutu choroby, porównanie z IFNB1b, pegIFNB1a i DMF, były niekorzystne dla kladrybiny na poziomie istotnym statystycznie. W analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego dla limfopenii, jednego z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY (21,6%), które w badaniu CLARITY EXTENSION uznane zostało za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania. Dotychczasowe dane nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie wpływu kladrybiny na częstość zachorowania na nowotwory: w badaniu CLARITY częstość nowotworów w grupie przyjmującej kladrybinę była wyższa niż w grupie kontrolnej (nowotwory łagodne: 5 vs 1, nowotwory złośliwe: 3 vs 0), ale nie były to różnice istotne statystycznie. Zwiększonego ryzyka onkologicznego nie potwierdziły również dane z późniejszych publikacji i z rejestru PREMIERE, ale ostateczna ocena

wpływu kladrybiny na ryzyko rozwoju nowotworów wymaga dalszych obserwacji. Zarówno w przypadku oceny skuteczności jak i oceny bezpieczeństwa jednym z podstawowych ograniczeń analizy jest brak danych długoterminowych.

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy ekonomicznej obarczone są dużą niepewnością, ze względu na zastosowane porównania pośrednie oraz obecność wielu zmiennych, których wartość w rzeczywistości może odbiegać od przyjętych założeń, np. odnośnie do średniego wieku pacjentów, albo efektu klinicznego w długim okresie czasu.

Analiza efektywności kosztowej wskazuje, że terapia CLA jest

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyraźny wzrost wydatków płatnika publicznego (również z uwzględnieniem RSS).

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ocenianej technologii nad obecnie refundowanymi komparatorami, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, tzn. urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Mavenclad nie powinna być wyższa od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (pegINFβ-1a).

Odnaleziono łącznie sześć rekomendacji dotyczących finansowania kladrybiny w tabletkach, z których większość była pozytywna. Według informacji przedstawionych we wniosku oraz uzupełnionych późniejszymi informacjami, Mavenclad jest finansowany w kilkunastu krajach UE, w tym w kilku o zbliżonym do Polski PKB per capita, m. in. Słowenii, Słowacji, Bułgarii i Portugalii.

Podkreślić należy, że obecna cena kladrybiny

i pozytywna decyzja o refundacji znacznie obciążałaby budżet płatnika publicznego. Dlatego należy dążyć do znacznego obniżenia ceny leku, zgodnie z wymogami zawartymi w art. 13 ustawy o refundacji lub wyraźnie pogłębić proponowany RSS.

Rada zwraca uwagę na dużą różnicę ceny 1 mg kladrybiny w formie tabletek i wlewu.

Główne argumenty decyzji

Uwzględniając wyniki analiz wskazujących na prawdopodobnie wyższą, w porównaniu do większości komparatorów, skuteczność kladrybiny w zakresie najważniejszych punktów końcowych (zwłaszcza rocznego wskaźnika rzutów w populacji z dużą aktywnością choroby), akceptowalny i porównywalny do komparatorów poziom bezpieczeństwa, możliwość większej personalizacji terapii poprzez zwiększenie opcji terapeutycznych, pozytywne rekomendacje kliniczne i refundacyjne w krajach o zbliżonych do Polski PKB per capita, Rada wydaje pozytywne stanowisko w sprawie objęcia wnioskowanego produktu

leczniczego refundacją w ramach programu lekowego, pod warunkiem uwzględnienia uwag dotyczących programu lekowego, ceny leku i proponowanego RSS.

Dodatkowa uwaga Rady:

Zdaniem Rady, należy rozważyć połączenie istniejących programów leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B. 46) w jeden program odzwierciedlający rekomendacje europejskie. Wybór leku, przy rozpoczynaniu leczenia, albo w razie nieskuteczności terapii, powinien być oparty o aktywność choroby i prognozowane korzyści, wynikające z indywidualnych cech pacjenta.

W przypadku utrzymania dotychczasowych programów leczenia stwardnienia rozsianego należy dążyć do weryfikacji zapisów programu lekowego B.46 w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną, fingolimodem i natalizumabem, szczególnie w odniesieniu do liczby zmian w sekwencji T2 oraz liczby rzutów choroby, aby kryteria włączenia odzwierciedlały aktualne rekomendacje kliniczne.

Zapisy programu lekowego B.46 nie powinny utrudniać dostępu do leczenia natalizumabem lub fingolimodem po nieskutecznym leczeniu kladrybiną.

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.4331.17.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) we wskazaniu: »Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)«”. Data ukończenia: 13 września 2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck 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 2014, poz. 782 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: Merck Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 253/2018 z dnia 24 września 2018 roku

w sprawie substancji czynnej filgrastimum we wskazaniach pozarejestacyjnych: gorączka neutropeniczna, neutropenia wrodzona, neutropenia nabyta

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną filgrastimum we wskazaniach pozarejestacyjnych: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL, anemia aplastyczna, neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL, neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Neutropenia to groźne dla życia powikłanie wielu chorób. Filgrastinum skutecznie stymuluje dojrzewanie neutrofili.

Dowody naukowe

Niższej jakości niż we wskazaniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Problem ekonomiczny

Wymienione wskazania należą do chorób rzadkich, a w związku z wprowadzeniem preparatów biopodobnych, koszty leczenia filgrastymem nie są obecnie wysokie.

Główne argumenty decyzji

Podobnie jak w stanowiskach Rady z lat 2013 i 2016, główny argument decyzji to udokumentowana skuteczność w analizowanych wskazaniach, która została potwierdzona przez ekspertów oraz międzynarodowe wytyczne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.825.2017.3.ISO z dnia 15 czerwca 2018 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości m. in .w sprawie substancji czynnej filgrastimum, we wskazaniach pozarejestacyjnych: gorączka neutropeniczna (zakażenie w przebiegu neutropenii) – w przypadkach innych niż określone w ChPL, anemia aplastyczna, neutropenia wrodzona – w przypadkach innych niż określone w ChPL, neutropenia nabyta – w przypadkach innych niż określone w ChPL.



Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 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.), w związku z art. 40 ust. 4 ww. ustawy.

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr OT.4321.5.2018 „Filgrastym we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, 7 września 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 254/2018 z dnia 24 września 2018 roku
w sprawie substancji czynnej doxorubicinum liposomanum
we wskazaniach pozarejestacyjnych tj.: nowotwory u pacjentów,
u których występują istotne czynniki ryzyka
poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną doxorubicinum liposomanum we wskazaniach pozarejestacyjnych, innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: nowotwory u pacjentów, u których występuje łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50% lub którzy przebyli w przeszłości terapię doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200\text{mg/m}^2$, z uwzględnieniem przeciwwskazań:

- 1) objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
- 2) dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%;
- 3) przebyty zawał serca < 6 tygodni;
- 4) udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
- 5) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- 6) niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV);

zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10:

KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
C81	CHOROBA HODGKINA
C81.0	PRZEWAGA LIMFOCYTÓW
C81.1	STWARDNIENIE GUZKOWE
C81.2	MIESZANOKOMÓRKOWA
C81.3	ZMNIEJSZENIE LIMFOCYTÓW
C81.7	INNA CHOROBA HODGKINA
C81.9	CHOROBA HODGKINA, NIEOKREŚLONA
C82	CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)
C82.0	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY
C82.1	MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY
C82.2	WIELKOMÓRKOWY, GUZKOWY



KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
C82.7	INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO
C82.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
C83	CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE
C83.0	Z MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)
C83.1	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK (ROZLANY)
C83.2	MIESZANY Z DUŻYCH I MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY)
C83.3	WIELKOMÓRKOWY (ROZLANY)
C83.4	IMMUNOBLASTYCZNY (ROZLANY)
C83.5	LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY)
C83.6	NIEZRÓŻNICOWANY (ROZLANY)
C83.7	GUZ (CHŁONIAK) BURKITTA
C83.8	INNE POSTACIE ROZLANYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
C83.9	ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
C84	OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T
C84.0	ZIARNINIAK GRZYBIASTY
C84.1	CHOROBA SEZARY' EGO
C84.2	CHŁONIAK STREFY T
C84.3	CHŁONIAK LIMFOEPITELIOIDALNY
C84.4	OBWODOWY CHŁONIAK Z KOMÓREK T
C84.5	INNE I NIEOKREŚLONE CHŁONIAKI T
C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
C85.0	MIĘSAK LIMFATYCZNY
C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY
C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO
C85.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY

Jednocześnie, Rada uważa za niezasadne stosowanie doxorubicinum liposomanum we wskazaniach pozarejestacyjnych, innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:

- 1) choroba wieńcowa;*
- 2) cukrzyca insulinozależna;*
- 3) utrwalone migotanie przedsionków;*
- 4) arytmia komorowa;*
- 5) umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;*
- 6) nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;*

zakwalifikowanych do powyższych rozpoznań wg ICD-10, określonych w tabeli.

Uzasadnienie

Doksorubicyna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia nowotworów w tym chłoniaków. Postać

liposomalna tego leku zapewnia dłuższą ekspozycję komórek nowotworowych na działanie tego preparatu oraz zmniejsza toksyczność w szczególności kardiotoxyczność. Doksorubicyna liposomalna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, w wyniku przeprowadzonych aktualizacji informacji:

- nie stwierdzono poszerzenia wskazań rejestracyjnych o wskazania związane leczeniem chłoniaków u osób, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych;
- zaktualizowano informacje dotyczące działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Myocet;
- w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe wytyczne kliniczne;
- nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanych wskazaniach;
- odnaleziono 1 badanie RCT, oraz 4 badania skuteczności praktycznej, w tym 1 dwuramiennie i 3 badania jednoramiennie.

Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy stosowania leku w ramach katalogu chemioterapii, w terapii Chłoniaka Hodgkina oraz chłoniaków nieziarnicznych. Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin's lymphoma – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości. Chłoniaki nieziarniczne (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub NK. Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. Szacowana liczebność populacji, która może być objęta terapią wynosi od 400 do 1600 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia DLBCL za komparator można by uznać pegylowaną doksorubicynę liposomalną. Obecnie finansowany ze środków publicznych produkt leczniczy Caelyx nie posiada rejestracji we wskazaniach zgodnych ze zleceniem, w takim przypadku, podobnie jak oceniany produkt leczniczy, byłby on używany w terapii jako off-label.

Opinia ekspercka

W toku prac otrzymano jedną opinię eksperta, który wskazuje, że: "u chorych obciążonych kardiologicznie istnieje konieczność usunięcia ze schematu antracykliny, co wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności leczenia. Włączenie leczenia opartego na doxorubicinum liposomanum (poza wskazaniami ChPL) pozwala na uzyskanie większej skuteczności leczenia".

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono 11 wytycznych klinicznych, różnych organizacji lub towarzystw naukowych odnoszących się do profilaktyki i leczenia chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85). Opisano 5 rekomendacji, w których została wymieniona doksorubicyna liposomalna. Tylko jedna rekomendacja wymienia stosowanie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej (NPLD). W stanowisku eksperckim (Szmit 2013) wskazano, że doksorubicyna jest podstawowym lekiem w standardowych protokołach chemioterapii w leczeniu różnych rodzajów chłoniaków nieziarnicznych i ziarnicznych. Poważnym ograniczeniem użycia doksorubicyny jest kardiotoksyczność, stwarzająca problemy zwłaszcza u chorych z już istniejącymi problemami kardiologicznymi. Usunięcie doksorubicyny z leczenia znacznie zmniejsza skuteczność przeciwnowotworową, w tej sytuacji celowe jest zastępowanie preparatu konwencjonalnego preparatem liposomalnym, który ma mniejszą kardiotoksyczność. Dokument ten podaje, że zastosowanie NPLD zamiast konwencjonalnej doksorubicyny jest wskazane w leczeniu chłoniaków (ICD10: C81–C85) w przypadku współwystępowania istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i z uwzględnieniem przeciwwskazań (wskazania i przeciwwskazania zgodne z załącznikiem C.21.b do Obwieszczenia).

Rekomendacje dotyczące finansowania

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących ocenianego leku.

Wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Na podstawie Fridrik 2016, dwuramiennego badania RCT dotyczącego leczenia DLBCL, porównującego leczenie chemioterapią z użyciem konwencjonalnej doxorubicyny do schematu z użyciem NPLD w badaniu po 52 mies. medianie obserwacji nie zaobserwowano istotnych różnic w przeżyciu wolnym od zdarzeń PFS oraz OS między grupami. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wszystkich wskazań wymienianych w załączniku C.21.b do Obwieszczenia.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67), lek zawierający doxorubicinum liposomanum nonpegylatum jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce:

- w przedmiotowych wskazaniach określonych w załączniku C.21.b w katalogu chemioterapii (tj. w leczeniu chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań),
- oraz zgodnych z ChPL, określonych w załączniku C.21.a w katalogu chemioterapii (tj. nowotworze złośliwym sutka (ICD-10: C50, wraz z podkodami: C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9)).

Lek zawierający doxorubicinum liposomanum nonpegylatum w przedmiotowych wskazaniach jest obecnie dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

Główne argumenty decyzji

Doksorubicyna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia nowotworów, w tym chłoniaków. Jednocześnie, pozostałe wskazania Rada uważa za zbyt szerokie, nie znajdujące uzasadnienia w praktyce klinicznej i dowodach naukowych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.825.2017.3.ISO z dnia 15 czerwca 2018 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości m. in. w sprawie substancji czynnej doxorubicinum we wskazaniach pozarejestrycyjnych, innych niż określone w ChPL, określonych w załączniku C.21.b. katalogu chemioterapii (rozpoznanie wg ICD-10).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 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.), w związku z art. 40 ust. 4 ww. ustawy.

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr OT.4321.6.2018 „Doxorubicinum w leczeniu chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań”, 12 września 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 88/2018 z dnia 24 września 2018 roku

w sprawie oceny leku Caprelsa (wandetanib) w ramach programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. kod EAN: 5909990935437,*
- *Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. kod EAN: 5909990935444,*

w ramach programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia proponowanego RSS, w tym finansowania przez Wnioskodawcę kosztów leku u pacjentów u których nie wykazano skuteczności leczenia.

Rada uważa, że z kryteriów włączenia do programu należy usunąć warunek obecności mutacji genu RET.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) to neuroendokryny nowotwór rozwijający się z komórek C (okołopęcherzykowych) tarczycy, stanowiący 3-5% wszystkich nowotworów tarczycy, który cechuje się gorszym rokowaniem w przypadku występowania przerzutów odległych (10-letnie przeżycie ok. 20% w porównaniu z 65% u wszystkich pacjentów z RRT). Szacuje się, że 25% przypadków tego raka jest dziedziczna, najczęściej odpowiedzialna jest mutacja genu RET. Często RRT współistnieje z innymi nowotworami jako składowa zespołu MEN 2A lub 2B, typowo związanych z tą mutacją, mających najgorsze rokowanie wśród RRT.

Wandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2. dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-2) lub inaczej kinaz tyrozynowych, dopuszczonym do obrotu przez EMA w 2012 m.in. w następującym wskazaniu:



leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Prezes AOTMiT zaopiniował pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (Opinia nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.).

Finansowanie programu lekowego spowodowałoby objęcie leczeniem chorych spełniających kryteria zaakceptowane przez EMEA.

Dowody naukowe

Wandetanib oceniono w wielośrodkowym badaniu z randomizacją z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie ZETA opublikowane w 2012 r.), w którym brali udział pacjenci z nieoperacyjną postacią dziedziczną i sporadyczną RRT. Wykazano znamienne korzyści z leczenia aktywnego w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji RRT oraz odsetek kontroli choroby, ale bez wpływu na przeżycie całkowite. Wyniki badania ZETA są spójne wynikami dostępnych badań obserwacyjnych oraz badań eksperymentalnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wandetanibu u chorych na RRT.

Wytyczne praktyki klinicznej leczenia RRT, w tym Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego rekomendują leczenie z zastosowaniem wandetanibu i kabozantynibu, u chorych na raka rdzeniastego tarczycy z zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą, podobnie jak zalecenia europejskie i inne wydane w 2018 roku, nie warunkując podania żadnego z tych leków od obecności mutacji RET. Dane z badania ZETA wskazują na mniejszą skuteczność wandetanibu u pacjentów bez lub z nieznanym statusem mutacji RET, u których nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do progresji choroby.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wandetanibem a kabozantynibem, innym lekiem tej samej grupy stosowanym także w tym samym wskazaniu w RRT (bez refundacji w Polsce), w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby.

Zdarzenia niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa wandetanibu. Eksperti krajowi zgodnie rekomendują stosowanie wandetanibu we wnioskowanym wskazaniu, zwracając uwagę na potencjalne działania niepożądane (bez wzrostu ryzyka zgonu), co wymaga ścisłego monitorowania chorych, ale korzyści z leczenia wandetanibem przewyższają ryzyko związane z terapią.

Problem ekonomiczny

Według dostępnych danych z innych krajów szacuje się [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Zdaniem ekspertów krajowych szacuje, że od 5 do 20% chorych na RRT może być leczonych w programie przy rozbieżnościach co do bezwzględnej liczby pacjentów (szacunek 20-50 osób rocznie wydaje się poprawny).

Analiza przeprowadzona przez Wnioskodawcę i weryfikacyjna AOTMiT pokazuje, że stosowanie wandetanibu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym jest droższe (głównie z powodu kosztu leku) i skuteczniejsze.

[REDAKTOWANE]

Analiza oparta na badaniu ZETA obciążona jest ograniczeniami, wynikającymi z protokołu badania i przyjętych zasad modelowania.

Główne argumenty decyzji

Główną przesłanką pozytywnej opinii Rady stanowi wykazana skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz brak refundacji alternatywnych metod leczenia chorych z nieoperacyjnymi postaciami RRT. Rada wzięta także pod uwagę opinie 2 ekspertów krajowych, którzy uważają wdrożenie programu lekowego za zasadne.

Rada uważa, że z kryteriów włączenia do programu należy usunąć warunek obecności mutacji genu RET, za czym przemawiają rekomendacje towarzystw naukowych i opinie ekspertów.

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.4331.20.2018 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Caprelsa (wandetanib) w ramach programu lekowego: »Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy wandetanibem (ICD-10 C73)«”. Data ukończenia: 13 września 2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia.
2. Opinia ekspercka przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Genzyme Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 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: Genzyme Europe B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezecie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 252/2018 z dnia 24 września 2018 roku
o projekcie programu „Program Polityki Zdrowotnej z zakresu
wsparcia leczenia niepłodności metodą zapłodnienia
pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców Miasta Bydgoszczy
w latach 2019-2022”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program Polityki Zdrowotnej z zakresu wsparcia leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców Miasta Bydgoszczy w latach 2019-2022”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT oraz zapewnienia osobom, które pragną uniknąć zamrożenia zarodków, skorzystania z metod ograniczania ich nadmiarowej liczby.

Uzasadnienie

Wśród planowanych interwencji wnioskodawca wskazał realizację następujących procedur (w zależności od sytuacji klinicznej pary): zapłodnienie pozaustrojowe z wykorzystaniem własnych gamet pary (dawstwo partnerskie) lub z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie), zapłodnienie pozaustrojowe z wykorzystaniem żeńskich komórek rozrodczych od anonimowej dawczyni (dawstwo inne niż partnerskie), adopcja zarodka (dawstwo inne niż partnerskie), wizyta u psychologa.

Do programu kwalifikowane będą pary nie mogące zrealizować planów rozrodczych poprzez spontaniczną koncepcję. Głównymi kryteriami kwalifikacji do programu będą: „wiek kobiety mieści się w przedziale 20-43 lat (wg rocznika urodzenia)”, „spełniają ustawowe warunki podjęcia terapii metodą zapłodnienia pozaustrojowego w ramach dawstwa partnerskiego lub innego niż partnerskie, lub przystąpienia do procedury dawstwa zarodka”, „są mieszkańcami Bydgoszczy” oraz „wyraziły zgodę na samodzielne pokrycie kosztów przechowywania kriokonserwowanych zarodków oraz ich ewentualnych kriotransferów”.

Zgodnie z rekomendacjami PTMR/PTG 2011, zaplanowana przez wnioskodawcę procedura zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ICSI) ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod wspomaganego rozrodu.



Technika ICSI stanowi skuteczną metodę leczenia niepłodności wynikającej z czynnika męskiego (NICE 2013, ASRM/SART 2012). Dodatkowo leczenie przy zastosowaniu ICSI należy rozważyć u par wśród których wcześniejsze cykle leczenia w ramach IVF skutkowało nieudanym zapłodnieniem (NICE 2013).

Uwagi do programu:

Główne uwagi zawarte w raporcie Agencji odnoszą się do przeformułowania celów programu oraz mierników jego efektywności.

Wnioskodawca wskazał, że uczestnikom programu będzie przysługiwać dofinansowanie do jednej procedury zapłodnienia pozaustrojowego, w wysokości 5 000 zł – niezależnie od tego, czy będą one wykonywane w ramach dawstwa partnerskiego, czy też dawstwa innego niż partnerskie. Pacjenci, u których zaistnieje konieczność kriokonserwacji komórek jajowych i/lub zarodków, poniosą koszty ich przechowywania i późniejszego zastosowania. Ponadto projekt programu zakłada dofinansowanie w wysokości 2 000 zł w przypadku procedury dawstwa zarodka (przy maksymalnie jednej próbie). Wnioskodawca nie oszacował kosztu jednostkowego wizyty u psychologa.

Wnioskodawca nie wskazał od kogo zależeć będzie wybór postępowania medycznego oraz podejmowanie indywidualnych decyzji dotyczących procesu leczenia.

Projekt nie wspomina też o często podnoszonym problemie zamrażania nadmiarowych zarodków, ich długotrwałego przechowywania i finalnego niewykorzystywania. Ogranicza to możliwość korzystania z tej metody osobom, które chciałyby uniknąć tworzenia nadmiarowych zarodków. Postęp nauki w ostatnich latach umożliwia wyjście naprzeciw ich oczekiwaniom i w ramach wymogów dla realizatora programu należy uwzględnić jego możliwości operowania zmodyfikowanymi technikami zamrażania.

Próby kliniczne z randomizacją wykazały, iż stosowanie udoskonalonych technik witrifikacji do krioprezerwacji komórek jajowych pozwala, po ich ogrzaniu i zapłodnieniu *in vitro* plemnikiem na uzyskanie odsetka cięż analogicznego do uzyskiwanego przy zapładnianiu *in vitro* świeżych (nie mrożonych) komórek jajowych (55,4% względem 55,6%) (Cobo A et al. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. Hum Reprod 2010;25:2239–46). Wyniki wsparte przez dalsze próby RCT (Řízení L et al. Embryo development of fresh ‘versus’ vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study Hum Reprod 2010; 25, 66–73 oraz Parmegiani L et al Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. Reprod Biomed Online 2011; 23:505 – 512).

Wyniki powyższe ostatnio potwierdzają analizy danych z rutynowej praktyki zawartych w rejestrze Human Oocyte Preservation Experience (HOPE), które wskazują, że witrifikacja oocytów (tj. komórek jajowych) skutkuje wynikami nie różniącymi się od tych, które podaje amerykańskie Centrum Kontroli Schorzeń i Prewencji (CDC – Center for Disease Control and Prevention) dla kobiet, u których wykorzystywane są świeże komórki – 36,9% cykli zakończonych ciążą, 30,0% cykli zakończonych urodzeniem żywego noworodka (Nagy et al. *The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) Registry: evaluation of cryopreservation techniques and oocyte source on outcomes Reproductive Biology and Endocrinology* (2017) 15:10).

Podkreśla się, iż witrifikacja komórek jajowych zarówno ze względów naukowych jak też etycznych winna być metodą promowaną (Rienzi L, Ubaldi FM. *Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a women's autonomy. Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(8):1195-1196). Wskazuje się, iż krioprezewacja komórek jajowych jest ważną opcją dla osób poddawanych zapłodnieniu in-vitro z uwagi na brak dylematów etycznych bądź religijnych występujących w przypadku krioprezewacji zarodków (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. *Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril* ; 2013; 99 : 37 – 43).

Na temat metody witrifikacji komórek jajowych jest ciągle mniej danych, w porównaniu z metodą klasyczną mrożenia zarodków, o czym należy poinformować chętnych do skorzystania z niej.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.159.2018 „Program Polityki Zdrowotnej z zakresu wsparcia leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego – in vitro dla mieszkańców Miasta Bydgoszczy w latach 2019-2022” realizowany przez: Miasto Bydgoszcz, Warszawa, wrzesień 2018 r. oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – wspólne podstawy oceny”, ze stycznia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 255/2018 z dnia 24 września 2018 roku
o projekcie programu „Leczenie niepłodności metodą
zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Powiatu Pilskiego
na lata 2019 – 2020”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Powiatu Pilskiego na lata 2019 - 2020”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT oraz zapewnienia osobom, które pragną uniknąć zamrożenia zarodków, skorzystania z metod ograniczania ich nadmiarowej liczby.

Uzasadnienie

Wśród planowanych interwencji wnioskodawca wskazał realizację następujących procedur: zapłodnienie pozaustrojowe (prawdopodobnie z wykorzystaniem własnych gamet pary - dawstwo partnerskie) lub z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie)], zapłodnienie pozaustrojowe z wykorzystaniem żeńskich komórek rozrodczych od anonimowej dawczyni (dawstwo inne niż partnerskie) oraz adopcję zarodka (dawstwo inne niż partnerskie).

Populację docelową będą stanowić pary (wiek kobiet: 20-45 lat wg rocznika urodzenia) zamieszkałe na terenie powiatu pilskiego, które nie mogą zrealizować planów rozrodczych. Głównymi kryteriami kwalifikacji do programu będą: stężenie AMH powyżej 0,7 ng/ml, niepowodzenie wcześniejszej diagnostyki i leczenia niższego rzędu wg obowiązujących rekomendacji lub posiadanie bezpośrednich wskazań do zapłodnienia pozaustrojowego, pozostawanie w związku małżeńskim lub w związku partnerskim oraz zakwalifikowane do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego przez Realizatora Programu, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii.

Zgodnie z rekomendacjami PTMR/PTG 2011 zaplanowana przez wnioskodawcę procedura zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ICSI) ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod wspomaganego rozrodu. Technika ICSI stanowi skuteczną metodę leczenia niepłodności wynikającej



z czynnika męskiego (NICE 2013, ASRM/SART 2012). Dodatkowo leczenie przy zastosowaniu ICSI należy rozważyć u par wśród których wcześniejsze cykle leczenia w ramach IVF skutkowało nieudanym zapłodnieniem (NICE 2013).

Uwagi do programu:

Główne uwagi zawarte w raporcie Agencji odnoszą się do przeformułowania celów programu oraz mierników jego efektywności.

Wnioskodawca wskazał, że uczestnikom programu będzie przysługiwać dofinansowanie do jednorazowego dofinansowania do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości do 5 000 zł. W treści projektu programu nie określono natomiast ile będzie wynosiło dofinansowanie do procedury dawstwa zarodka. W projekcie programu nie uszczegółowiono kosztów jednostkowych poszczególnych usług wykonywanych w ramach planowanego zapłodnienia pozaustrojowego, dawstwa zarodka.

Wnioskodawca nie wskazał od kogo zależec będzie wybór postępowania medycznego oraz podejmowanie indywidualnych decyzji dotyczących procesu leczenia.

Projekt nie wspomina też o często podnoszonym problemie zamrażania nadmiarowych zarodków, ich długotrwałego przechowywania i finalnego niewykorzystywania. Ogranicza to możliwość korzystania z tej metody osobom, które chciałyby uniknąć tworzenia nadmiarowych zarodków. Postęp nauki w ostatnich latach umożliwił wyjście naprzeciw ich oczekiwaniom i w ramach wymogów dla realizatora programu należy uwzględnić jego możliwości operowania zmodyfikowanymi technikami zamrażania.

Próby kliniczne z randomizacją wykazały, iż stosowanie udoskonalonych technik witrifikacji do krioprezewacji komórek jajowych pozwala, po ich ogrzaniu i zapłodnieniu *in vitro* plemnikiem na uzyskanie odsetka cięż analogicznego do uzyskiwanego przy zapładnianiu *in vitro* świeżych (nie mrożonych) komórek jajowych (55,4% względem 55,6%) (Cobo A et al. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. Hum Reprod 2010;25:2239–46). Wyniki wsparte przez dalsze próby RCT (Řízeni L et al. Embryo development of fresh ‘versus’ vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study Hum Reprod 2010; 25, 66–73 oraz Parmegiani L et al Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. Reprod Biomed Online 2011; 23:505 – 512).

Wyniki powyższe ostatnio potwierdzają analizy danych z rutynowej praktyki zawartych w rejestrze Human Oocyte Preservation Experience (HOPE), które wskazują, że witrifikacja oocytów (tj. komórek jajowych) skutkuje wynikami nie różniącymi się od tych, które podaje amerykańskie Centrum Kontroli Schorzeń i Prewencji (CDC – Center for Disease Control and Prevention)

dla kobiet, u których wykorzystywane są świeże komórki – 36,9% cykli zakończonych ciążą, 30,0% cykli zakończonych urodzeniem żywego noworodka (Nagy et al. *The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) Registry: evaluation of cryopreservation techniques and oocyte source on outcomes* *Reproductive Biology and Endocrinology* (2017) 15:10).

Podkreśla się, iż wityfikacja komórek jajowych zarówno ze względów naukowych jak też etycznych winna być metodą promowaną (Rienzi L, Ubaldi FM. *Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a women's autonomy*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(8):1195-1196). Wskazuje się, iż krioprezewacja komórek jajowych jest ważną opcją dla osób poddawanych zapłodnieniu in-vitro z uwagi na brak dylematów etycznych bądź religijnych występujących w przypadku krioprezewacji zarodków (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. *Mature oocyte cryopreservation: a guideline*. *Fertil Steril* ; 2013; 99 : 37 – 43).

Na temat metody wityfikacji komórek jajowych jest ciągle mniej danych, w porównaniu z metodą klasyczną mrożenia zarodków, o czym należy poinformować chętnych do skorzystania z niej.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.163.2018 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców powiatu pilskiego na lata 2019 – 2020” realizowany przez: Powiat Pilski, Warszawa, wrzesień 2018 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – wspólne podstawy oceny”, ze stycznia 2018 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 256/2018 z dnia 24 września 2018 roku
o projekcie programu „Leczenie niepłodności metodą
zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Kołobrzeg
w latach 2019-2023”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Kołobrzeg w latach 2019-2023”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT oraz zapewnienia osobom, które pragną uniknąć zamrożenia zarodków, skorzystania z metod ograniczania ich nadmiarowej liczby.

Uzasadnienie

Wśród planowanych interwencji wnioskodawca wskazał przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego (stymulacja mnogiego jajczkowania, wykonanie punkcji pęcherzyków jajowych, znieczulenie ogólne podczas punkcji, pozaustrojowe zapłodnienie i nadzór nad rozwojem zarodków in vitro, transfer zarodków do jamy macicy).

Głównymi kryteriami kwalifikacji do programu będą: wiek kobiety w przedziale 20-40 lat wg rocznika urodzenia; kwalifikacja do leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego zgodnie z wytycznymi PTMR; wcześniejsze leczenie metodami niższego rzędu, które zakończyło się niepowodzeniem lub posiadanie bezpośredniego wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego; zameldowanie stałe na terenie Kołobrzegu przynajmniej od 3 lat przez co najmniej jedną osobę z pary.

Zgodnie z rekomendacjami PTMR/PTG 2011 zaplanowana przez wnioskodawcę procedura zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ICSI) ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod wspomaganego rozrodu. Technika ICSI stanowi skuteczną metodę leczenia niepłodności wynikającej z czynnika męskiego (NICE 2013, ASRM/SART 2012). Dodatkowo leczenie przy zastosowaniu ICSI należy rozważyć u par wśród których wcześniejsze cykle leczenia w ramach IVF skutkowało nieudanym zapłodnieniem (NICE 2013).



Uwagi do programu:

Główne uwagi zawarte w raporcie Agencji odnoszą się do przeformułowania celów programu oraz mierników jego efektywności.

Rada uważa za zasadne wskazanie kryteriów włączenia z udziału w programie. Udział w programie będzie gwarantował uczestnikom możliwość jednokrotnego skorzystania z procedury zapłodnienia pozaustrojowego. W treści projektu nie sprecyzowano, czy zabieg będzie realizowany z wykorzystaniem własnych gamet pary, czy też z możliwością pobrania ich od anonimowego dawcy. Ponadto nie uwzględniono kwestii przeprowadzenia diagnostyki niepłodności przed wykonaniem zapłodnienia pozaustrojowego (NICE 2013, PTMR/PTG 2011).

Wnioskodawca nie określił również liczby przenoszonych zarodków do jamy macicy oraz sposobu postępowania z niewykorzystanymi zarodkami. Odnalezione wytyczne zalecają transfer pojedynczego zarodka, ze względu na bezpieczeństwo położnicze kobiety i płodu oraz uniknięcie ryzyka ciąży mnogich (ACOG 2016, IFFS 2015A, SOGC 2014, EBCOG 2014). Należy jednak zauważyć, że w treści projektu w wymaganiach odnoszących się do realizatora programu m.in. wymieniono: „laboratorium kriogeniczne”, „bank gamet i zarodków”, „możliwość wykonania witrifikacji zarodków lub posiadanie urządzenia do sterowanego komputerowo mrożenia zarodków”. Projekt nie precyzuje wyraźnie kto będzie pokrywał koszty przechowywania zamrożonych embrionów w okresie przewidzianym w ustawie.

Projekt nie wspomina też o często podnoszonym problemie zamrażania nadmiarowych zarodków, ich długotrwałego przechowywania i finalnego niewykorzystywania. Ogranicza to możliwość korzystania z tej metody osobom, które chciałyby uniknąć tworzenia nadmiarowych zarodków. Postęp nauki w ostatnich latach umożliwia wyjście naprzeciw ich oczekiwaniom i w ramach wymogów dla realizatora programu należy uwzględnić jego możliwości operowania zmodyfikowanymi technikami zamrażania.

Próby kliniczne z randomizacją wykazały, iż stosowanie udoskonalonych technik witrifikacji do krioprezerwacji komórek jajowych pozwala, po ich ogrzaniu i zapłodnieniu in vitro plemnikiem na uzyskanie odsetka cięż analogicznego do uzyskiwanego przy zapładnianiu in vitro świeżych (nie mrożonych) komórek jajowych (55,4% względem 55,6%) (Cobo A et al. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. Hum Reprod 2010;25:2239–46). Wyniki wsparte przez dalsze próby RCT (Řízení L et al. Embryo development of fresh ‘versus’ vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study Hum Reprod 2010; 25, 66–73 oraz Parmegiani L et al Efficiency of aseptic open vitrification

and hermetical cryostorage of human oocytes. Reprod Biomed Online 2011; 23:505 – 512).

Wyniki powyższe ostatnio potwierdzają analizy danych z rutynowej praktyki zawartych w rejestrze Human Oocyte Preservation Experience (HOPE), które wskazują, że witrifikacja oocytów (tj. komórek jajowych) skutkuje wynikami nie różniącymi się od tych, które podaje amerykańskie Centrum Kontroli Schorzeń i Prewencji (CDC – Center for Disease Control and Prevention) dla kobiet, u których wykorzystywane są świeże komórki – 36,9% cykli zakończonych ciążą, 30,0% cykli zakończonych urodzeniem żywego noworodka (Nagy et al. The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) Registry: evaluation of cryopreservation techniques and oocyte source on outcomes Reproductive Biology and Endocrinology (2017) 15:10).

Podkreśla się, iż witrifikacja komórek jajowych zarówno ze względów naukowych jak też etycznych winna być metodą promowaną (Rienzi L, Ubaldi FM. Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a women's autonomy. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2015;32(8):1195-1196). Wskazuje się, iż krioprezerwacja komórek jajowych jest ważną opcją dla osób poddawanych zapłodnieniu in-vitro z uwagi na brak dylematów etycznych bądź religijnych występujących w przypadku krioprezerwacji zarodków (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril ; 2013; 99 : 37 – 43).

Na temat metody witrifikacji komórek jajowych jest ciągle mniej danych, w porównaniu z metodą klasyczną mrożenia zarodków, o czym należy poinformować chętnych do skorzystania z niej.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.165.2018 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Kołobrzeg w latach 2019-2023” realizowany przez: Miasto Kołobrzeg, Warszawa, wrzesień 2018 r. oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – wspólne podstawy oceny”, ze stycznia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 257/2018 z dnia 24 września 2018 roku

o projekcie programu „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Stepnica w wieku 65 lat i więcej na lata 2018-2022”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Stepnica w wieku 65 lat i więcej na lata 2018-2022”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Program szczepień profilaktycznych odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego – profilaktyki grypy i jej powikłań i wpisuje się w priorytety zdrowotne zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r. poz. 469).

Projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez gminę Stepnica zakłada przeprowadzenie szczepień oraz działań informacyjno-edukacyjnych wśród osób w wieku 65 lat i więcej.

Liczbę osób uczestniczących w programie oszacowano na ok. 25% populacji docelowej rocznie (min. 150 osób rocznie). Program ma być realizowany w latach 2018-2022. Realizatorem programu będzie podmiot leczniczy, wyłoniony w drodze konkursu ofert.

Działania edukacyjne zaplanowane w ramach programu będą realizowane podczas wykładów, wizyt u lekarza oraz za pomocą ulotek i plakatów informacyjnych. Wykłady będą prowadzone przez specjalistę ds. zdrowia publicznego, promocji zdrowia, pielęgniarkę lub lekarza.

Ocena jakości świadczeń w programie ma być prowadzona w oparciu o analizę wyników ankiety satysfakcji oraz pisemne uwagi uczestników programu. Do projektu załączono wzór ankiety.

Wskaźniki oceny efektywności dotyczące liczby niepożądanych odczynów poszczepiennych, wpływu działań edukacyjnych na wiedzę i świadomość zdrowotną mieszkańców oraz zapadalności i hospitalizacji z powodu grypy zostały sformułowane w sposób poprawny. Ewaluacja efektywności programu



będzie oparta na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu.

Uwagi zawarte w raporcie AOTMiT odnoszą się głównie do przeformułowania celów programu.

Wnioskodawca nie wskazał walentności szczepionki planowanej do wykorzystania w ramach programu. Określono, że lista stosowanych szczepionek będzie aktualizowana zgodnie z wytycznymi Kolegium Lekarzy Rodzinnych.

Całkowity koszt programu został oszacowany na 22 500 zł (4500 zł rocznie). Program ma być sfinansowany z budżetu Gminy Stepnica.

Koszty jednostkowe: koszt zakupu szczepionki oraz koszty organizacyjne – 30 zł.

Rada uważa, że w związku z objęciem finansowaniem szczepień przeciwko grypie populacji powyżej 65 roku życia, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. istnieje konieczność uwzględnienia tego faktu, aby unikać podwójnego finansowania. Należy zauważyć, że finansowanie przez NFZ obejmuje refundację przy 50% poziomie odpłatności, co generuje koszty dla pacjentów powyżej 65 roku życia, podczas gdy szczepienia finansowane przez jednostki samorządu terytorialnego dla innych grup chorych mogą być bezpłatne. Mechanizm finansowania powinien zatem obejmować wyrównanie kosztów szczepień w obu grupach wiekowych.

Dodatkowo Rada odnotowuje, że płatnik publiczny finansuje szczepionkę czterowalentną. Przy formułowaniu programu należy zatem uwzględnić ewentualne różnice skuteczności stosowanych szczepionek.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.161.2018 „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Stepnica w wieku 65 lat i więcej na lata 2018-2022” realizowany przez: Gminę Stepnica, Warszawa, wrzesień 2018 r. oraz Aneksu „Programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, z lipca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 258/2018 z dnia 24 września 2018 roku

o projekcie programu „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Rzepin w wieku 60 lat i więcej”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Rzepin w wieku 60 lat i więcej”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez gminę Rzepin zakłada przeprowadzenie szczepień oraz działań informacyjno-edukacyjnych wśród osób w wieku 60 lat i więcej. Zaplanowano zaszczepienie 250 osób rocznie (ok. 11,4% populacji docelowej rocznie). Program ma być realizowany w latach 2018-2021.

Program szczepień profilaktycznych odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego – profilaktyki grypy i jej powikłań i wpisuje się w priorytety zdrowotne zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r. poz. 469).

Działania edukacyjne zaplanowane w ramach programu będą realizowane podczas wykładów, wizyt u lekarza oraz za pomocą ulotek i plakatów informacyjnych. Wykłady, prowadzone przez specjalistę ds. zdrowia publicznego, promocji zdrowia, pielęgniarkę lub lekarza, mają być realizowane w każdym sezonie dwa razy, dla grupy ok. 100 osób. Tematami poruszonymi podczas spotkań mają być: etiologia i patogenezę grypy, epidemiologia, rozpoznanie, leczenie, profilaktyka czynna i bierna, szczepienia ochronne, niepożądane odczyny poszczepienne oraz sposoby na wzmacnianie odporności.

Podczas edukacji prowadzonej podczas wizyty u lekarza POZ poruszane będą zagadnienia związane z profilaktyką grypy, pozytywnymi skutkami szczepień ochronnych oraz zasadami postępowania w przypadku pojawienia się niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Realizatorem programu będzie podmiot leczniczy, wyłoniony w drodze konkursu ofert.



Uwagi zawarte w raporcie AOTMiT odnoszą się głównie do przeformułowania celów programu i mierników jego efektywności.

Wnioskodawca nie wskazał walentności szczepionki planowanej do wykorzystania w ramach programu. Określono, że lista stosowanych szczepionek będzie aktualizowana zgodnie z wytycznymi Kolegium Lekarzy Rodzinnych.

Program ma być sfinansowany z budżetu Gminy Rzepin. Planowane koszty całkowite programu, ujęte w budżecie gminy Rzepin zostały oszacowane na ok. 50 000 zł (12 500 zł rocznie).

Koszt jednostkowy oszacowano na 50 zł. Jest to koszt akcji informacyjno-edukacyjnej (2 zł), badania lekarskiego kwalifikującego do programu (10 zł), koszt kupna szczepionki (33 zł) i wykonania szczepienia (5 zł).

Rada uważa, że w związku z objęciem finansowaniem szczepień przeciwko grypie populacji powyżej 65 roku życia, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. istnieje konieczność uwzględnienia tego faktu, aby unikać podwójnego finansowania. Należy zauważyć, że finansowanie przez NFZ obejmuje refundację przy 50% poziomie odpłatności, co generuje koszty dla pacjentów powyżej 65 roku życia, podczas gdy szczepienia finansowane przez jednostki samorządu terytorialnego dla innych grup chorych mogą być bezpłatne. Mechanizm finansowania powinien zatem obejmować wyrównanie kosztów szczepień w obu grupach wiekowych.

Dodatkowo Rada odnotowuje, że płatnik publiczny finansuje szczepionkę czterowalentną. Przy formułowaniu programu należy zatem uwzględnić ewentualne różnice skuteczności stosowanych szczepionek.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.166.2018 „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Rzepin w wieku 60 lat i więcej” realizowany przez: Gminę Rzepin, Warszawa, wrzesień 2018 r. oraz Aneksu „Programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, z lipca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 259/2018 z dnia 24 września 2018 roku
o projekcie programu „Profilaktyka raka szyjki macicy
i innych chorób wywołanych przez zakażenie wirusem HPV
dla Miasta Mińsk Mazowiecki na lata 2018-2020”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Profilaktyka raka szyjki macicy i innych chorób wywołanych przez zakażenie wirusem HPV dla Miasta Mińsk Mazowiecki na lata 2018-2020”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT oraz zmiany tytułu programu na „Profilaktyka zakażeń wirusem HPV dla Miasta Mińsk Mazowiecki na lata 2018-2020”.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej planowany do realizacji przez miasto Mińsk Mazowiecki w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), zakładający przeprowadzenie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV u dziewcząt w wieku 13 lat, zamieszkałych na terenie miasta, a także działań edukacyjnych dla młodzieży i ich rodziców/opiekunów prawnych. Program ma być realizowany w latach 2018-2020. Całkowity koszt programu oszacowano na 116 506 zł. Program finansowany będzie z budżetu miasta Mińsk Mazowiecki. Oceniany projekt wpisuje się w następujące priorytety: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” i „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, należące do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469). Podobne programy terytorialne były wcześniej pozytywnie oceniane przez Radę.

Szczepienia przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego znajdują się w grupie szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Głównym założeniem programu jest: „zabezpieczenie co najmniej 60% populacji dziewczynek w wieku 13 lat szczepionką przeciwko HPV i objęcie działaniami



edukacyjnymi dotyczącymi wirusa raka szyjki macicy co najmniej 60% populacji chłopców w wieku 13 lat w latach 2018-2020 w mieście Mińsk Mazowiecki”.

Autorzy projektu określili, że „ze względu na jeszcze bardzo wysokie koszty szczepionki dziewięciowalentnej pod uwagę bierze się szczepionkę o jak najszerszym zakresie ochrony czyli szczepionkę czterowalentną, chyba, że znajdą inne możliwości finansowe miasta”. Wskazano również, że „ze względu na wiek uczestników programu oraz zalecenia producentów, a także optymalizację posiadanych środków finansowych zostanie zastosowany dwudawkowy schemat szczepienia (0 i 6 miesięcy)”. W programie ma być zastosowany produkt leczniczy zarejestrowany i dopuszczony do obrotu w Polsce, rekomendowany w wytycznych ogólnopolskich oraz zatwierdzony przez właściwe gremia naukowe. W związku z powyższym wydaje się, że w programie będzie wykorzystana szczepionka Silgard. Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji. Wnioskodawca zaplanował przeprowadzenie akcji informacyjnej. Realizatorem programu będzie podmiot, wyłoniony w drodze konkursu ofert, co pozostaje w zgodzie z zapisami ustawowymi.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.162.2018 „Profilaktyka raka szyjki macicy i innych chorób wywołanych przez zakażenie wirusem HPV dla Miasta Mińsk Mazowiecki na lata 2018-2020” realizowany przez: Miasto Mińsk Mazowiecki, Warszawa, wrzesień 2018 r. oraz Aneksu „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny”, z listopada 2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 260/2018 z dnia 24 września 2018 roku

o projekcie programu „Program Polityki Zdrowotnej Gminy Miejskiej Włodawa na lata 2019-2022 obejmujący szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) – dziewczynki 13-letnie”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program Polityki Zdrowotnej Gminy Miejskiej Włodawa na lata 2019-2022 obejmujący szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) – dziewczynki 13-letnie”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej planowany do realizacji przez miasto Włodawa, zakładający przeprowadzenie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV u dziewcząt w wieku 13 lat, zamieszkałych na terenie miasta, a także działań edukacyjnych dla młodzieży i ich rodziców/opiekunów prawnych. Program finansowany będzie z budżetu miasta Włodawa. Projekt wpisuje się w priorytety zdrowotne wymienione w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469). Szczepienia przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego znajdują się w grupie szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Przedstawione cele oraz mierniki efektywności nie zostały sformułowane w pełni zgodnie z zasadą SMART. Jeden cel szczegółowy dotyczy możliwości zaszczepienia chłopców, jednak w żadnym innym punkcie nie odniesiono się do tej kwestii. Nie określono rodzaju szczepionki, ale zaznaczono, że „ze względu na wysoką cenę szczepionki dziewięciowalentnej bierze się pod uwagę szczepionkę czterowalentną”. Działania edukacyjne powinny być skierowane również do chłopców z grup wiekowych analogicznych do dziewcząt objętych programem szczepień.

Wnioskodawca wskazuje zarówno koszty jednostkowe jak i koszty całkowite przeznaczone na realizację programu. Całkowity koszt programu oszacowano na 133560 zł.



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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.164.2018 „Program polityki zdrowotnej Gminy Miejskiej Włodawa na lata 2019-2022 obejmujący szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) – dziewczynki 13-letnie” realizowany przez: Miasto Włodawa, Warszawa, wrzesień 2018 r. oraz Aneksu „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny”, z listopada 2015 r.