



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Protokół nr 3/2018**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 15 stycznia 2018 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Andrzej Kokoszka
3. Lucjusz Jakubowski
4. Barbara Jaworska-Łuczak
5. Konrad Maruszczyk
6. Michał Myśliwiec
7. Andrzej Śliwczyński
8. Rafał Suwiński – prowadził posiedzenie
9. Zbigniew Szawarski

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Paweł Grieb

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku PRALUENT (alirokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku XALKORI (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” u pacjentów z potwierdzoną rearanżacją w genie ROS-1.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku AVASTIN (bevacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku ORAP (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne); zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette); zespół Leigha.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RYDAPT (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD10: C92.1).



9. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Program profilaktyki próchnicy zębów dla dzieci w wieku 8-9 lat z terenu Gminy Miejskiej Lubań na lata 2018-2022”,
  - 2) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród dzieci klasy III szkoły podstawowej w Gminie Miejskiej Lubań na lata 2018-2020”,
  - 3) „Program profilaktyki szczepień ochronnych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Joniec na lata 2018-2019”,
  - 4) „Program profilaktyki, wykrywania i przeciwdziałania łagodnym zaburzeniom poznawczym u mieszkańców Zgierza w wieku 60+”.
10. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku AFINITOR (everolimus) we wskazaniu rozsianego raka piersi (ICD10: C50.9).
11. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad 1.** Posiedzenie o godzinie 10:31 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Rafał Suwiński.

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

**Ad 3.** Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad 4.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.7.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)””.

Swoją propozycję stanowiska przedstawił Michał Myśliwiec, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska. Poinformował, że wstępnie przygotował projekt negatywnego stanowiska, z uwagi na brak efektu klinicznie istotnego (w rozumieniu innym niż obniżenie stężenia LDL), małą populacją i olbrzymimi kosztami leczenia. Jednakże z uwagi na fakt, że stosowanie wnioskowanego leku jest tańsze niż stosowanie LDL-aferezy, przygotował stanowisko pozytywne z ograniczeniem do stosowania leku w grupie leczonej aferezami, z uwagi na jej wielkość, a także obniżenia kosztów stosowania leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka.

Andrzej Śliwczyński, w odpowiedzi na zgłoszone wątpliwości o dostępność LDL-aferez poinformował, że dostęp do niej jest bardzo szeroki, ponieważ jest możliwe jej dofinansowanie w ramach katalogu JGP. Ponieważ technologia oparta jest o dializę, brak pracowni LDL-aferezy, nie umożliwia realizacji tego świadczenia w stacji dializ.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z Ireneuszem Bencerem, Prezesem Zarządu Stowarzyszenia Pacjentów z Hiperlipidemią Rodzinną w Gdańsku. Zwrócił uwagę na swoje pisemne stanowisko przesłane do AOTMiT wcześniej oraz dodał, że reprezentowane przez niego Stowarzyszenie uważa za bardzo ważne objęcie refundacją Praluentu u chorych z hipercholesterolemią rodzinną, z uwagi na pacjentów, którzy wiedzą o dostępności tego leku w Polsce i jego refundacji w innych krajach UE. Przy braku przeciwwskazań należy ten lek refundować w tym typie choroby, biorąc pod uwagę zagrożenie życia przy bardzo wysokim poziomie cholesterolu LDL. Część pacjentów jest już w stadium LDL-aferezy, która nie jest przyjemnym i łatwym dla pacjenta zabiegiem. Ten lek mógłby umożliwić pacjentom uniknięcie tego zabiegu.

W trakcie telekonferencji Michał Myśliwiec zaznaczył, że brak dowodów na klinicznie istotny wpływ obniżenia poziomu LDL cholesterolu we krwi, a także, że lek jest refundowany jedynie w Niemczech.

Następnie, przeprowadzono telekonferencję z prof. Maciejem Banachem, Prezesem Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PPTL). Wskazał na problem z leczeniem pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną w postaci heterozygotycznej, nie mówiąc już o homozygotycznej. Dane z programu Economedica, publikacje na podstawie rejestru prof. Pająka, czy dane na podstawie badania LIPIDOGRAM wskazują na populację 130-150 tys. pacjentów. Cholesterol LDL stwarza ryzyko przez całe życie – tzw. lifelong risk, więc leczenie powinno zostać włączone jak najwcześniej, ponieważ w dostępnych badaniach, w tym analizach Mendelian Randomization (badających przyczynowość pomiędzy daną interwencją, a efektem tej interwencji), wykazano, że zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej i jej powikłań, w tym przede wszystkim zgonów z powodu choroby naczyń wieńcowych, są zależne nie tylko od poziomu redukcji cholesterolu LDL, ale również czasu trwania leczenia. Biorąc pod uwagę pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, którzy nierzadko mają cholesterol LDL powyżej 200-300 mg/dl, a u których statyny są w stanie zredukować poziom cholesterolu rzędu 40-50%, nie ma szansy uzyskać u nich poziomu właściwego. Chorzy ci, z uwagi na to, że rozpoznawani są późno, a w wieku 20-40 lat żyjąc z mutacją genetyczną mają 100x większą szansę na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych, już w momencie rozpoznania mają subkliniczną miażdżycę i są najczęściej pacjentami we wtórnej prewencji, u których poziom cholesterolu LDL powinien być na poziomie 70 mg/dl. Przy wczesnym rozpoczęciu skutecznej terapii choroba niedokrwienna serca może nie wystąpić wcześniej niż w populacji ogólnej bez choroby. To jest ważne, ponieważ ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej i jej powikłań w populacji osób z chorobą jest 2-3 krotnie większe u kobiet i ok. 3-5 krotnie większe u mężczyzn. Prowadzi to do konkluzji, że chorzy Ci powinni być leczeni nowymi inhibitorami PCSK9 (konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typ 9), dodanymi do optymalnej, tolerowanej terapii, z maksymalnymi dawkami statyn i z ezytymibem, co może skutkować redukcją nawet 60% cholesterolu LDL i więcej, a w konsekwencji, u dużej grupy chorych, progresja miażdżycy będzie zahamowana, a ryzyko choroby naczyń wieńcowych podobne jak w populacji ogólnej. Dodał, że zachorowalność może być wyższa niż w innych krajach, dlatego należy się skupić na bardzo zawężonej populacji, u której, pomimo stosowania terapii, utrzymuje się bardzo wysoki poziom cholesterolu LDL tj. powyżej 300 mg/dl lub powyżej 200 mg/dl u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową.

W odpowiedzi na pytanie o wyniki badań wykazujące istotną klinicznie skuteczność inhibitorów PCSK9 (w tym alirokumabu) poinformował, że jest to efekt klasy, a obecnie prowadzone badania wskazują na zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu choroby naczyń wieńcowych, udaru, zawału mięśnia sercowego rzędu 25-30%. Ponadto, przy stosowaniu alirokumabu przez 18 tygodni u ok. 2/3 pacjentów uzyskiwano efekt porównywalny z LDL aferezami (można je było przerwać), a u pozostałej grupy można było zredukować ich częstość o 50%. Zakończone badania wskazujące na skuteczność w obrębie istotnych klinicznie punktów końcowych są analizami post hoc dla alirokumabu, a pierwsze badanie z oceną klinicznych punktów końcowych będzie przedstawione w marcu tego roku. Dodał również, że dostępne jest badanie FURIER, które wykazuje istotną skuteczność ewelokumabu, a można tu zastosować efekt klasy.

Po zakończeniu telekonferencji Rada powróciła do dyskusji.

Michał Myśliwiec podtrzymał swoje stanowisko o włączeniu do leczenia pacjentów po aferezach.

Konrad Maruschczyk wyraził obawę o przyrost liczby aferez z uwagi na chęć skorzystania z leczenia w programie.

Andrzej Śliwczyński zwrócił uwagę na to, że afereza nie jest zbyt przyjemnym zabiegiem, wobec czego nie spodziewa się zwiększenia liczby aferez. Zwrócił też uwagę na nieprawdziwe, jego zdaniem, informacje przedstawione w analizach wnioskodawcy – aferezy można wykonać w każdym szpitalu w Polsce – prawdopodobnie każdy szpital posiada niezbędny do tego sprzęt i prawdopodobnie ta procedura jest wykonywana. Przy czym pracowni LDL aferezy faktycznie wyodrębnionych jest niewiele. Drugie zastrzeżenie dotyczyło założonej populacji pacjentów określonych w programie na [REDAKTOWANE], natomiast osób z podwyższonym cholesterolem w Polsce jest kilka milionów, a chorych na hipercholesterolemię rodzinną uwarunkowaną genetycznie jest ok. 150 tys., co przekłada się na duże koszty pierwotnej profilaktyki. Obniżenie kosztów wtórnej profilaktyki będzie zależało od skuteczności terapii, gdzie zastąpienie aferez miałyby nastąpić u 0-60% pacjentów. Zatem koszty dla płatnika mogą się różnić nawet [REDAKTOWANE].

Analitik AOTMiT zwrócił uwagę, że faktycznie to wnioskodawca podkreślał utrudnioną dostępność do aferez, ale liczba 16 pacjentów jest potwierdzona przez statystki JGP udostępnione przez NFZ. W odniesieniu do analizy wpływu na budżet zaznaczył, że tak mała populacja wynika z kryteriów włączenia do programu i obecności innych leków na rynku, zatem wnioskowany lek prawdopodobnie nie przejmie 100% udziałów w rynku.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 5.** Analitik AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.6.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)«”.

Następnie, swoją propozycję stanowiska przedstawił Rafał Suwiński. Zaznaczył, że przygotował zarówno stanowisko warunkowo pozytywne, jak i negatywne, gdyż omawiany przez Radę problem jest bardzo trudny. Zaznaczył, że dotychczasowy problem zdrowotny „rak płuca” został rozbity na wiele mniejszych jednostek tworzących subpopulacje leczone wg. innych schematów terapeutycznych. Wnioskowana grupa chorych z rearanżacją w genie ROS-1 stanowi ok. 1-2% gruczołowego raka płuca, to jest ok. połowa mniej, niż rearanżacja w genie ALC, gdzie Minister Zdrowia zdecydował się na refundację kryzotynibu. Badania dość słabej jakości (z uwagi na wielkość populacji), bez grupy kontrolnej (dostępne są dane z chemioterapii stosowanej w podobnych podgrupach chorych) dosyć wyraźnie sugerują zysk w zakresie czasu do progresji (mediana wynosi ok. 19 miesięcy). Wpływ na budżet płatnika publicznego nie jest wielki, szczególnie przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka (RSS). Problemem jest natomiast kwestia badania potwierdzającego występowania rearanżacji w genie ROS-1. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Podsumowując wypowiedź skłonił się do opinii pozytywnej warunkowej, której treść przytoczył, wskazując, że nie jest konieczne wykorzystanie testu FISH – możliwe jest zastosowanie innych, zwalidowanych testów.

Lucjusz Jakubowski zwrócił uwagę, że w tym przypadku rearanżację w genie ROS-1 powinno się potwierdzać nie za pomocą FISH ale np. techniki qRT-PCR lub metody immunohistochemicznej.

Michał Myśliwiec zaznaczył, że populacja nie jest wielka i uważa refundację za zasadną, tym bardziej, że w przy innych subpopulacjach chorzy już mają dostęp do leczenia.

Wobec braku innych głosów w dyskusji prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 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 analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.10.2017 „Wnioski o objęcie refundacją leków Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: » Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)«”.

Swoją propozycję stanowiska przedstawił Lucjusz Jakubowski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska. Poinformował, że w swojej propozycji skupił się na zmianach populacji wnioskowanej względem obecnie objętej refundacją, gdyż, w jego ocenie, zmiany takie nie wynikają z danych klinicznych. Nie kwestionuje obecnej populacji, lecz nie dostrzega korzyści klinicznych i efektywności kosztowej w populacji wnioskowanej. Dodał, że uważa za zasadne objęcie refundacją bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz sprecyzowania wymogu braku wcześniejszego systemowego leczenia paliatywnego z powodu przerzutów zaawansowanego raka jelita grubego.

Rafał Suwiński zwrócił uwagę, że znajduje uzasadnienie dla włączenia chorych z wild type RAS, gdyż najnowsze doniesienia wskazują, w przypadku raka zlokalizowanego w prawej stronie okrężnicy, niezależnie czy jest to RAS wild type, czy RAS zmutowany, cetuksymab jest nieskuteczny. U tych chorych powinno się stosować standardową chemioterapię lub chemioterapię z bewacyzumabem – zgodnie z zaleceniami NCCN. Dodał, że zgadza się z niezasadnością stosowania kryterium kwalifikacji chorych poprzez mutację w genie BRAF.

Po krótkiej dyskusji na temat doprecyzowania populacji, u której bewacyzumab powinien być stosowany, ostatecznie sformułowano treść uchwały, a prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, które stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 7.** Swoją propozycję stanowiska przedstawił Andrzej Kokoszka, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska. Zaproponował rekomendację pozytywną. Stwierdził, że jest to lek wprowadzony 50 lat temu, przy mniej precyzyjnych procedurach rejestracyjnych. Nie będzie zatem żadnych nowych badań, gdyż lek jest tani. Dotychczasowe dane wskazują na zasadność stosowania w tikach (więcej badań jest dla Zespołu Giles de la Tourette), lecz brak danych na temat stosowania w zespole Leigha – to wskazanie wzięło się prawdopodobnie z brytyjskiej charakterystyki produktu leczniczego. Zespół Leigha jest bardzo rzadką chorobą genetycznie uwarunkowaną, która kończy się wczesnym zgonem, z uwagi na trudności oddechowe (od okresu niemowlęctwa do wielu nastoletniego). Polscy eksperci wypowiedzieli się negatywnie o zasadności refundacji w zespole Leigha. Lek ma pewne działania nieporządane, przez co nie jest najlepszą opcją terapeutyczną w pierwszoliniowym leczeniu. Wg. wytycznych jako pierwszą linię leczenia należy stosować risperidon. Koszt dla płatnika publicznego jest bardzo niski.

Po ostatecznym sformułowaniu treści stanowiska prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 8.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.422.18.2017 „Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostrza białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”.

Następnie, Rada przeprowadziła telekonferencję z prof. Wiesławem Wiktorem Jędrzejczakiem, Konsultantem krajowym w dziedzinie hematologii (nie zgłosił konfliktu interesów związanego

z przedmiotowym lekiem). Ekspert wskazał, że ostra białaczka mieloblastyczna okazała się być bardzo złożonym problemem zdrowotnym – obecnie rozróżnia się ponad dwadzieścia jej typów; przy czym większość z nich jest leczona w identyczny sposób. Są jednak białaczki leczone specyficznie – pierwszą była białaczka z translokacją promielocytową, a kolejną ta, w której zidentyfikowano jako gen sprawczy FLT3 kodujący kinazę tyrozynową pośredniczącą w aktywacji komórek do proliferacji. Od pewnego czasu trwały badania poszukujące inhibitorów tego enzymu, w pewnej mierze nieskuteczne, jednak midostauryna takie badania przeszła i wykazała swoją aktywność. Ponieważ jest to wniosek dotyczący RDTLu, a odpowiedź na leczenie jest indywidualna, to można ten lek traktować jako element pomostowy do przeszczepienia jako leczenia docelowego, natomiast jako terapia docelowa moim zdaniem midostauryna nie powinna być refundowana (z uwagi na przejściową reakcję).

W dalszej kolejności swoją propozycję opinii przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponowała opinię pozytywną. Lek jest nowy i nie ma wielu badań – rejestracja dotyczy mutacji FLT3. Brak danych przy jednoczesnym występowaniu obu mutacji. Jednak eksperci wyrazili pozytywną opinię u pacjentów, u których można dokonać alloprzeszczepu.

Po ostatecznym sformułowaniu treści opinii 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.

**Ad 9. 1)** Swoją propozycję opinii przedstawił Zbigniew Szawarski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponował opinię pozytywną, pod warunkiem uwag i zaleceń zawartych w raporcie AOTMiT. Poinformował, że jego zastrzeżenia dotyczą prawidłowego zaprojektowania celu głównego i celów szczegółowych, częściowego powielania świadczeń gwarantowanych i niejasności w budżecie.

Wobec braku innych głosów 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.

**2)** Swoją propozycję opinii przedstawił Zbigniew Szawarski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponował opinię pozytywną, pod warunkiem uwzględnienia uwag i zaleceń zawartych w raporcie AOTMiT. Poinformował, że jego zastrzeżenia dotyczą głównie zastosowania reguły S.M.A.R.T.

Wobec braku innych głosów 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.

**3)** Swoją propozycję opinii przedstawił Konrad Maruszczyk, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponował opinię pozytywną, pod warunkiem uwag zawartych w raporcie AOTMiT. Poinformował, że główne zastrzeżenia dotyczą przeformułowania celów i mierników programu oraz wielkości populacji docelowej, a także braku wskazania działań edukacyjnych i działań niepożądanych szczepienia. Należy też przeformułować tytuł programu.

Wobec braku innych głosów 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.

**4)** Swoją propozycję opinii przedstawił Konrad Maruszczyk, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponował opinię pozytywną, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT. Poinformował, że populację stanowią osoby, wobec których występowanie zaburzeń wskazali członkowie rodziny, powyżej 60. roku życia. Zwaliowane testy poznawcze są działaniami zgodnymi z rekomendacjami. Należy stosować ćwiczenia poznawcze, co wynika z dowodów naukowych. Główne zastrzeżenia dotyczą przeformułowania celów i mierników programu. Należy podać dane dotyczące zakresu akcji oraz wzoru formularza opinii lekarskiej. Dodał również, że autorzy projektu zaproponowali zastosowanie skal innych niż w rekomendacjach.

Andrzej Kokoszka stwierdził, że inne są testy dla otępień, a inne dla zaburzeń poznawczych.

Po ostatecznym sformułowaniu treści opinii 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.

**Ad 10.** Swoją propozycję opinii przedstawił Andrzej Śliwczyński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponował opinię negatywną, z uwagi na negatywną poprzednią opinię Rady i Prezesa. Stwierdził, że tryb RDTL nie pozwala negocjować kosztów terapii i sugeruje podtrzymanie dotychczasowej opinii.

Wobec braku innych głosów 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.

**Ad 12.** Prowadzący posiedzenie Rafał Suwiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:32.

Protokół sporządził Rafał Suwiński  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....  
(data i podpis)

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.; Pfizer Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis Sp. z o.o.; Pfizer Polska 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:** Sanofi-Aventis Sp. z o.o.; Pfizer Polska Sp. z o.o.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

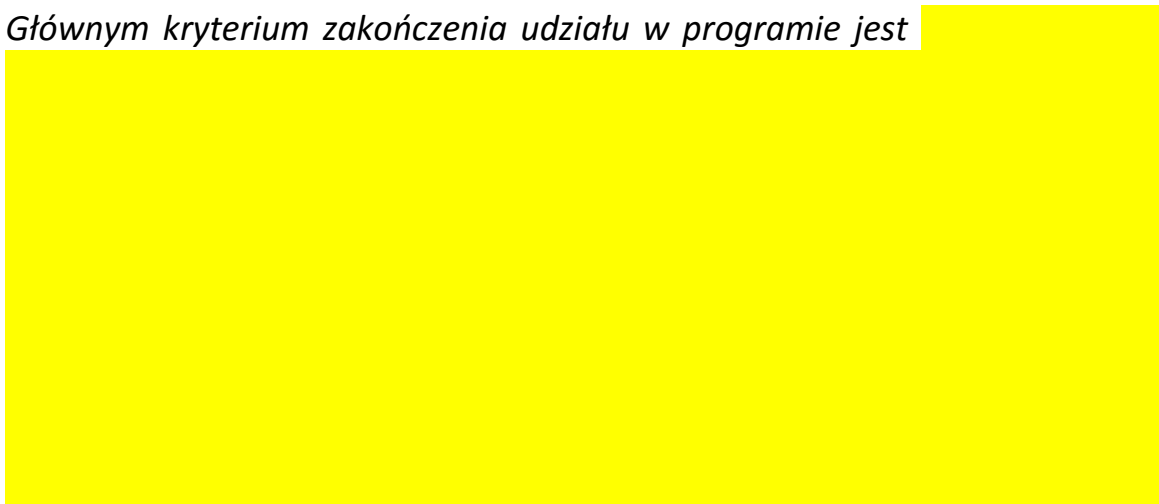
Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku  
w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab), w ramach programu  
lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem  
(ICD-10 E78.01)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, kod EAN: 5909991236618, w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zmiany tytułu programu na „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej”, ograniczenia populacji do chorych leczonych LDL aferezami, sprecyzowania warunków jego zakończenia oraz obniżenia kosztów leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do zapisów programu lekowego:*

- 1. Nieprawidłowy jest tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, gdyż alirokumab nie jest jedynym inhibitorem PCSK9. Wskazany kod rozliczania świadczenia nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce.*
- 2. Głównym kryterium zakończenia udziału w programie jest*



- [REDACTED]
3. Wnioskowana dawka produktu leczniczego Praluent to 150 mg (program lekowy także odnosi się jedynie do tej dawki), jednak Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent zakłada rozpoczęcie podawania alirokumabu od dawki 75 mg oraz możliwość indywidualnego dostosowywania dawki, w zależności od profilu pacjenta. Pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego mają szczególnie wysoki poziom stężenia LDL-C i dla nich właściwa wydaje się dawka 150 mg. Pomimo mała prawdopodobnej redukcji dawki w tej grupie, takiej ewentualności nie można całkowicie wykluczyć.

#### **Uzasadnienie**

##### Problem kliniczny

Hipercholesterolemia rodzinna jest to genetycznie uwarunkowany wzrost LDL cholesterolu (LDL-C), który sprzyja rozwojowi miażdżycy. W postaci heterozygotycznej połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna, stężenie LDL-C 2-krotnie przekracza normę (190-350 mg/dl), skutkując miażdżycą, pojawiającą się u mężczyzn w 4 lub 5 dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później. Hipercholesterolemia rodzinna może być też skutkiem mutacji apolipoproteiny B100 (liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL). Mutacja ta powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL.

Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej wynosi 1/500, natomiast rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterozygotyczna może dotyczyć ponad 80 tys. osób.

Alirokumab jest przeciwciałem unieczyniającym enzym, zwany PCSK9 (unieczynnia receptor LDL w wątrobie), czego skutkiem jest zwiększenie liczby receptorów dla LDL, które umożliwiają wychwytywanie krążących LDL, czego skutkiem jest zmniejszenie ich stężenia we krwi.

Program dotyczy stosowania alirokumabu (ALI) u chorych [REDACTED]

[REDACTED]

##### Dowody naukowe

Skuteczność wnioskowanej terapii oceniono w badaniach ODYSSEY HIGH FH, dla populacji pacjentów leczonych farmakologicznie oraz ODYSSEY ESCAPE

u pacjentów stosujących LDL-aferezę. Alirokumab skutecznie obniżał stężenie LDL-C w obu badaniach i umożliwił zaprzestanie aferez u 63% chorych i zmniejszenie ich częstości u pozostałych chorych. Były to jednak badania na małych grupach chorych (odpowiednio 107 i 62), z których nie wszyscy otrzymywali wcześniej optymalne, skojarzone leczenie statynami i ezetymibem. Dodatkowo, były to badania krótkotrwałe (odpowiednio 78 tygodni i 8 tygodni, z dodatkowymi 8 tygodniowym okresem obserwacji), wykonane na znacznie szerszej grupie, niż wnioskowana (LDL-C >160 mg/dL). W badaniach nie analizowano żadnych twardych punktów końcowych takich jak np. przeżycie i powikłania sercowo-naczyniowe. Jakość życia nie uległa zmianie.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie mięśni i objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych oraz świąd.

Nieznana jest długotrwała skuteczność leku i jego tolerancja, wiadomo jednak, że może indukować wytwarzanie przeciwciał.

#### Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie alirokumabu jest droższe i skuteczniejsze niż dotychczas stosowane terapie u leczonych zachowawczo i jest skuteczne i tańsze niż zabiegi LDL aferezy (koszt jednostkowy LDL-aferezy to 5 616,00 zł). Należy jednak zwrócić uwagę, że analiza ekonomiczna charakteryzowała się założeniami, które wpływają na obniżenie jej wiarygodności, obejmującymi m.in. bardzo niepewną liczbę chorych. Ponadto, założone w analizach tempo wysycania rynku wnioskowanym lekiem wydaje się być zbyt wolne. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie alirokumabu obok terapii podstawowej nie jest kosztowo-użyteczne (ICUR wynosi 264 105 do 344 120 zł w różnych grupach chorych). Aby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o [ ] w przypadku prewencji pierwotnej i [ ] w przypadku prewencji wtórnej.

#### Główne argumenty decyzji

Program dotyczy stosowania alirokumabu u chorych [ ], czyli u chorych z dużym lub bardzo dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. W dwóch badaniach klinicznych udowodniono efektywność leku w obniżaniu stężenia LDL-C, ale nie wiadomo jaki jest wpływ ALI na twarde punkty końcowe (powikłania sercowo-naczyniowe, śmiertelność itp). Brak jest też długotrwałych badań skuteczności i bezpieczeństwa leku (wiadomo, że może on indukować powstawanie przeciwciał i wywołać zapalenie mięśni). Ostrożność nakazuje ograniczenie programu do populacji leczonej aferezami (kilkadziesiąt chorych), pod warunkiem obniżenia kosztów alirokumabu do poziomu efektywności kosztowej. Alirokumab jest zalecany (z ograniczeniami) przez 3 organizacje, w tym NICE i nie jest zalecany przez

*3 inne organizacje. Z 30 krajów EU i EFTA, jest on refundowany tylko w Niemczech.*

**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 Nr: OT.4331.7.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”.  
Data ukończenia: 4 stycznia 2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.
2. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis 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:** Sanofi-Aventis Sp. z.o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 11/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku  
w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotynib), w ramach  
programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego  
raka płuca (ICD-10 C34)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib):*

- kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze, kod EAN: 5909991004484;
  - kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, kod EAN: 5909991004507,
- w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Zdaniem Rady zapisy programu powinny uwzględniać możliwość potwierdzenia występowania rearanżacji w genie ROS-1 za pomocą zwalidowanych nowoczesnych testów innych niż FISH (np. techniki qRT-PCR lub metody immunohistochemicznej).

### **Uzasadnienie**

#### Problem kliniczny i terapeutyczny

Rearanżacja w genie ROS-1 jest obecna u około 1-2% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym lub mieszanym z przeważającym utkaniem gruczołowym. Jest to więc podtyp bardzo rzadki: eksperci szacują, że populacja chorych spełniających kryteria włączenia do programu obejmie w Polsce około 50 chorych. W leczeniu chorych na raka płuca z rearanżacją w genie ROS-1 stosowany jest kryzotynib, lek aktualnie refundowany w ramach programu lekowego w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK.

#### Dowody naukowe

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kryzotynibu w grupie chorych na raka płuca z rearanżacją w genie ROS1 oceniano w badaniach jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) PROFILE 1001 oraz 0012-01, badanie 0012-01 dostępne jest wyłącznie w postaci abstraktu. Ponadto opublikowano prace retrospektywne



porównujące kryzotynib z chemioterapią. Siła dowodów naukowych jest więc stosunkowo niska. Odsetek odpowiedzi (Shaw 2014) wynosił 72%, mediana czasu do progresji wyniosła 19.2 miesiąca. W obu badaniach (PROFILE 1001 oraz 0012-01) nie osiągnięto mediany OS. Porównania retrospektywne z chorymi leczonymi z wykorzystaniem chemioterapii wskazują na wyższe odsetki odpowiedzi i dłuższy czas do progresji w przypadku leczenia kryzotynibem. W odniesieniu do jakości życia ocenianej kwestionariuszem QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia pacjenci odnotowali poprawę.

Tolerancja leczenia jest stosunkowo dobrze poznana, gdyż lek stosowany jest również u chorych z rearanżacją w genie ALK. Do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych należą zaburzenia widzenia, nudności, obrzęki obwodowe, zaparcia, wymioty, podwyższony poziom AspAT, zmęczenie, zaburzenia smaku i zawroty głowy.

#### Problem ekonomiczny

Wiarygodną ocenę efektywności kosztowej stosowania kryzotynibu u chorych na raka płuca z rearanżacją w genie ROS1 utrudnia brak badań porównujących bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kryzotynibu z chemioterapią. Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje

wartości QUALY znajdują się znacząco powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ponadto,

#### Główne argumenty decyzji

Pomimo stosunkowo niskiej siły dowodów naukowych i niezadowalającej efektywności kosztowej leczenia kryzotynibem chorych z rearanżacją w genie ROS1 przy zaproponowanym RSS Rada uważa za zasadne finansowanie leku Xalkori w omawianym wskazaniu w ramach proponowanego programu lekowego pod warunkiem

Głównym

*argumentem jest udokumentowana skuteczność takiego leczenia w grupie chorych z rearanżacją ROS1, prawdopodobnie znacząco większa niż przy zastosowaniu chemioterapii oraz poprawa jakości życia jaką odnotowali chorzy.*

*Liczebność grupy chorych z rearanżacją ROS1 jest niewielka, stąd rak płuca z rearanżacją ROS1 powinien być traktowany jako choroba rzadka.*

**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.4331.6.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. Data ukończenia: 5 stycznia 2018 r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska 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:** Pfizer Polska Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 12/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku  
w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab),  
w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego  
raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”

*Rada Przejrzystości nie kwestionując zasadności refundacji produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab):*

- *koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 5909990010486;*
- *koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml, kod EAN 5909990010493,*

*w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, przy przyjętych w nim kryteriach włączenia i wyłączenia pacjentów do terapii z udziałem ocenianej technologii, uważa za niezasadne objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w zakresie rozszerzenia możliwości stosowania ww. produktu leczniczego w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI na grupę chorych z mutacją V600E w genie BRAF, ze względu na brak korzyści klinicznych i efektywności kosztowej takiego leczenia w wymienionej subpopulacji. Zdaniem Rady program nie bierze natomiast pod uwagę pierwotnej lokalizacji raka jelita grubego, która w świetle ostatnich doniesień może mieć wpływ na wyniki leczenia, niezależnie od statusu genów RAS.*

*Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w zakresie uściślenia i zmian zapisów programu, dotyczących stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz sprecyzowania wymogu braku wcześniejszego systemowego leczenia paliatywnego z powodu przerzutów zaawansowanego raka jelita grubego.*

*Lek powinien być objęty refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawany bezpłatnie.*



Rada Przejrzystości uważa, że instrument dzielenia ryzyka powinien być pogłębiony z uwagi na poszerzenie populacji chorych leczonych w programie lekowym.

#### **Uzasadnienie**

##### Problem kliniczny

Raki jelita grubego są to nowotwory występujące w obrębie okrężnicy (kod ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (kod ICD-10: C19) lub odbytnicy i odbytu (kod ICD-10: C20). Rozwijają się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ*; CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu, a nabłonkiem typu gruczołowego odbytnicy.

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10% ogółu przypadków) i drugim u kobiet (9%). Są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów z powodu chorób nowotworowych, co stawia je na czwartym miejscu w tej kategorii. Umieralność jest niższa u kobiet niż u mężczyzn. W Polsce raki jelita grubego zajmują 2 miejsce. Współczynniki zachorowalności wynoszą 17,6/100 000/rok u kobiet i 30/100 000/rok u mężczyzn. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy. Raki te rzadko występują u osób poniżej 40 roku życia.

Rokowanie w przypadku raka jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu w chwili kwalifikacji do zabiegu operacyjnego. 80% wszystkich raków jelita grubego w chwili rozpoznania znajduje w się stadium B, C i D zaawansowania choroby, a przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ok. 40%). W przypadku nowotworów najbardziej zaawansowanych odsetek przeżyć 5-letnich wynosi jedynie ok. 6%.

Podstawą diagnostyki raka jelita grubego jest endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia), która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). Ostatnio rośnie również znaczenie kolonografii metodą KT (wirtualnej kolonoskopii).

W przypadkach nieresekcyjnego raka jelita grubego z przerzutami (mCRC) stosuje się chemioterapię (CTH) z zastosowaniem fluorouracylu (FU). U chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX 4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia,

nie jest polecane. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni FU z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną.

Wykorzystywane są także leki ukierunkowane molekularnie z grupy przeciwciał monoklonalnych. Należą do nich bewacyzumab będący antagonistą VEGF, cetuksymab i panitumumab wśród antagonistów EGFR, a ostatnio także aflibercept określany mianem tzw. pułapki dla VEGF. Dla bewacyzumabu i afliberceptu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykluczenie mutacji w genach z rodziny RAS (KRAS lub NRAS). U 45% chorych występują mutacje aktywujące tych genów i terapia jest wówczas nieskuteczna. Wymogiem rejestracyjnym dla cetuksymabu jest potwierdzenie dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka [PUO, 2015]. Dodatkowo w wytycznych NCCN 2017 zaznaczono, iż także w przypadkach mutacji V600E genu BRAF uzyskanie odpowiedzi na leczenie cetuksymabem lub panitumumabem jest wysoce nieprawdopodobne.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.4 obowiązującego na mocy aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od dnia 1 stycznia 2018, rozpoczęcie leczenia cetuksymabem lub panitumumabem może nastąpić po wykluczeniu u chorego mutacji w kodonach 2, 3 i 4 genów RAS oraz mutacji V600E w genie BRAF. Ta ostatnia występuje u 8–12% chorych z mCRC. U 2/3 spośród nich guz umiejscowiony jest w prawej części jelita grubego, częściej występują przerzuty w otrzewnej i w pozaregionalnych węzłach chłonnych, a rzadziej w płucu. Obecność mutacji w genie BRAF ma silną negatywną wartość prognostyczną. Mediana całkowitego czasu przeżycia 10,4 miesiąca w porównaniu z 34,7 miesiąca u chorych bez mutacji (allele genu typu dzikiego – WT). Wyniki badań genów RAS oraz genu BRAF stanowią kryterium rokownicze, stanowią o doborze leczenia oraz powinny być brane pod uwagę przy doborze grup chorych kwalifikowanych do badań klinicznych.

Zgodnie z zapisami w/w programu lekowego u chorych ze stwierdzoną mutacją w genach KRAS lub NRAS uzasadnione jest skojarzenie schematu terapeutycznego FOLFIRI z podawaniem bewacyzumabu. W programie przewiduje się również skojarzenie bewacyzumabu ze schematem FOLFOX-4, choć nie są w ślad za nim jasno podane kryteria molekularne jakie muszą być spełnione przed włączeniem tego typu terapii. Zapisy tego programu nie sankcjonują natomiast możliwości podawania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI u chorych ze stwierdzoną mutacją V600E w genie BRAF, co jest jednym z zasadniczych postulatów zawartych we wniosku opiniowanym

przez Radę. W propozycji tej brak jest odniesienia do wyników badań genów RAS.

### Dowody naukowe

Skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w populacji RAS WT oceniano na podstawie dwóch badań RCT. Mimo różnych końcowych punktów pierwszorzędowych, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej eksperymentów, przeprowadzono metaanalizę wyników dla zbieżnych punktów końcowych skuteczności (PFS i OS), których wyniki dostępne były dla porównywanych w raporcie interwencji BEW+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z ocenianych interwencji w I linii leczenia pacjentów RAS WT z mCRC w ocenie przeżycia całkowitego (OS) odpowiednio dla okresów obserwacji 33-47 miesięcy i 40-47 miesięcy (heterogeniczność statystyczna), ale zaobserwowano trend na niekorzyść bewacyzumabu. Wyniki z materiałów konferencyjnych wskazują, że bewacyzumab w skojarzeniu z FOLFIRI jest istotnie statystycznie gorszy od cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI.

Podobnie, w przypadku analizy hazardu względnego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki metaanalizy dwóch włączonych badań wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BEW+FOLFIRI i CET+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z populacji RAS WT z mCRC.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy skuteczności terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI w populacji chorych z potwierdzoną mutacją genu BRAF. Spośród badań RCT odnaleziono jedynie 1 randomizowane badanie fazy III, w którym bezpośrednio porównywano terapię bewacyzumab + FOLFOXIRI ze schematem bewacyzumab + FOLFIRI, w I linii leczenia dorosłych pacjentów z mCRC. W ramieniu BEW+FOLFOXIRI wyniki dotyczą bardzo niewielkiej grupy chorych dotyczące pacjentów z mutacją genu BRAF (n=16). Przeżycie całkowite (OS) wynosiło odpowiednio 41,7 miesięcy dla populacji RAS i BRAF WT oraz zaledwie 19 miesięcy w populacji z mutacją genu BRAF, dla okresu obserwacji 48,1 miesiąca

W populacji ITT, wartości przeżycia całkowitego notowano na poziomie 31 i 29,8 miesięcy odpowiednio dla dwu analizowanych okresów obserwacji: 32,2 miesiące i 48,1 miesiąca. Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOXIRI w analizowanej populacji pacjentów prowadziło w badaniu TRIBE do uzyskania przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 12,1 i 12,3 miesięcy (dla populacji ITT) dla odpowiednio 32,2 oraz 48,1 miesięcznego okresu obserwacji. Odmienne wyniki dostępne dla dłuższego z tych okresów

*follow-up* raportowano w podgrupach, tj. RAS i BRAF WT (13,7 miesięcy) oraz z mutacją BRAF (7,5 miesięcy).

*Porównanie profilu bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (BEW+FOLFIRI) oraz cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI (CET+FOLFIRI) nie wykazuje istotnych statystycznie różnic, jednakże stosowanie bewacyzumabu wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu związanego z AEs (różnica istotna statystycznie przy wzięciu pod uwagę parametru RD, natomiast przy parametrze RR różnica nie osiąga poziomu istotności statystycznej). Z odnotowanych 5 zgonów w grupie BEW+FOLFIRI 2 (spowodowane arytmia i infekcją z neutropenią) uznano za zależne od zastosowanego leczenia.*

*Z kolei u co piątego pacjenta, leczonego BEW+FOLFOXIRI w badaniu TRIBE, notowano poważne zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowanym AE była neutropenia (u połowy pacjentów). W 32 miesięcznym okresie obserwacji ponad 50% pacjentów zmarło, a przyczyną większości zgonów była progresja choroby. Z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 2,4% pacjentów.*

*Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia) odnotowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania randomizowanego OLIVIA, z czego większość była w  $\geq 3$ . stopniu nasilenia (95%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożdanymi, zarówno ogółem jak i  $\geq 3$ . stopniu nasilenia, były biegunka i neutropenia, natomiast wśród AEs związanych z bewacyzumabem – biegunka. Co piąty pacjent został wycofany z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.*

#### Problem ekonomiczny

*Wnioskowane zmiany zakresu wskazań, a tym samym populacji objętej leczeniem bewacyzumabem w programie lekowym dedykowanym leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego generują dodatkowe koszty dla płatnika publicznego. W rekomendacjach negatywnych dotyczących refundacji bewacyzumabu zwraca się uwagę na wysoki stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz małe korzyści w tym zakresie w stosunku do chemioterapii standardowej. Konieczne są również dalsze badania dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu.*

#### Główne argumenty decyzji

*Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.4 dotyczące przede wszystkim rozszerzenia zakresu stosowania bewacyzumabu na chorych o profilu molekularnym RAS WT, a także skojarzenia ocenianej technologii ze schematem FOLFOXIRI u chorych z potwierdzoną mutacją V600E w genie BRAF. Ten ostatni wniosek, jak dotąd, nie znajduje uzasadnienia w świetle dowodów naukowych z punktu widzenia korzyści klinicznych w stosunku do ponoszonych kosztów.*

*Niezbędne są również dalsze badania dotyczące profilu bezpieczeństwa w przypadkach stosowania bewacyzumabu we wnioskowanych populacjach.*

**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.4331.10.2017 „Wnioski o objęcie refundacją leków Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Data ukończenia: 04.01.2018 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 13/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację  
leku Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe  
lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych  
(zespół Giles de la Tourette), zespół Leigha

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette), jako lek drugiego rzutu. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozidum) we wskazaniu: zespół Leigha.*

### Uzasadnienie

#### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Przewlekłe tiki ruchowe lub wokalne (nagłe, mimowolne, powtarzające się ruchy lub dźwięki) to tiki pierwotne, sporadyczne, które trwają > 1 roku. U pacjentów z przewlekłą chorobą występuje tylko jeden rodzaj tików. Z danych epidemiologicznych wynika, że częstość tików przewlekłych wynosi 0,1-0,3%.*

*W przewlekłych tikach ruchowych lub głosowych o łagodnym przebiegu farmakoterapia nie jest wskazana. Leczenie farmakologiczne powinno być jednak brane pod uwagę u tych chorych, u których tiki w istotny sposób zaburzają funkcjonowanie. Stosowane są głównie leki przeciwpsychotyczne.*

*Zespół Gillesa de la Tourette'a charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących > 1 rok. Okresy bezobjawowe nie mogą przekraczać trzech miesięcy, a diagnoza musi być postawiona przed 21 r.ż. Tiki mijają u połowy pacjentów do 18 r.ż. Częstość występowania zespołu Tourette'a w populacji w wieku dojrzewania wynosi: dla chłopców 5 na 10 000 osób, natomiast w populacji dziewcząt 3 na 10 000 osób. Większość chorych ma niezbyt mocno nasilone objawy i nie wymaga leczenia farmakologicznego. W przypadkach, gdy utrudniają one funkcjonowanie, stosuje się głównie leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, które jedynie łagodzą objawy.*





Farmakoterapia związana jest z ryzykiem działań niepożądanych i wybór leku powinien być zindywidualizowany. Stosowany bywa również EEG-biofeedback.

Zespół Leigha jest chorobą dziedziczną, polega na zaburzonych procesach oddychania komórkowego ze względu na niedobór kompleksu IV (COX), co prowadzi do zaburzeń zaopatrzenia tkanek w energię. Choroba występuje z częstością 1:77 000 do 1:34 000. U pacjentów z zespołem Leigha dochodzi do encefalopatii. Jednym z objawów choroby może być padaczka. Pacjenci umierają zazwyczaj w okresie niemowlęcym lub w dzieciństwie. Niektóre dzieci dożywają okresu dojrzewania. Choroba jest nieuleczalna i jak dotąd brak jest skutecznych metod leczenia przyczynowego. Zaleca się jednak suplementację witamin lub kofaktorów, w tym witaminy B1 (tiamina) oraz witaminy B2 (ryboflawina) i koenzymu Q10. Ich skuteczność zależy od wady podstawowej.

#### Dowody naukowe

Dostępne są dwa przeglądy systematyczne (Hollis 2016, Waldon 2013) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków (oraz innych interwencji [Hollis 2016]) u pacjentów z kliniczną diagnozą zespołu Tourette'a. Do przeglądów włączono m.in.: 3 badania, w których porównano pimozyd z haloperydolem, 2 badania, w których porównano pimozyd z rysperydonem oraz jedno badanie oceniające bezpieczeństwo pimozydu w porównaniu z aripiprazolem. Ponadto do przeglądu Waldon 2013 włączono jedno badanie dotyczące porównania pimozydu z olanzapiną.

Wyniki 3 badań dotyczących porównania pimozydu z haloperydolem w zakresie oceny tików były niejednoznaczne. Nie wykazano różnic między grupami w zakresie oceny upośledzenia oraz całkowitego wyniku klinicznego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych między grupami była zbliżona.

W dwóch badaniach dotyczących porównania pimozydu z rysperydonem nie uzyskano rozstrzygających wniosków dotyczących różnicy między grupami w zakresie oceny tików, upośledzenia, niepokoju oraz całkowitego wyniku klinicznego. W zakresie bezpieczeństwa wskazano na istotnie statystycznie (IS) mniejsze ryzyko bezsenności podczas terapii rysperydonem w porównaniu z pimozydem, ale nie wykazano IS różnic między grupami pod względem zdarzeń niepożądanych podobnych do objawów pozapiramidowych, urazów fizycznych, wyników elektrokardiogramu, oraz zdarzeń niepożądanych ocenionych skalą oceny objawów pozapiramidowych (ESRS) i listą efektów ubocznych (Side Effects Checklist). Ponadto w obu badaniach wskazano na trend sugerujący większy wzrost masy ciała podczas terapii rysperydonem w porównaniu z pimozydem (wynik nieistotny statystycznie).

Wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa pimozydu z aripiprazolem wskazały na IS większą redukcję względem stanu początkowego skurczowego

oraz rozkurczowego ciśnienia krwi i IS większy wzrost ECG-QT i ECG-QTc w grupie leczonych pimozydem w porównaniu z grupą leczonych arypiprazolem. Nie odnaleziono publikacji wyników badań dotyczących stosowania pimozydu w leczeniu przewlekłych tików ruchowych lub głosowych (wokalnych) wysokiej klasy. W 1 badaniu (Gilbert 2004) włączonym do przeglądu Hollis 2016 i Waldon 2013 obok pacjentów z zespołem Tourette'a znajdowali się pacjenci z przewlekłymi tikami (16%). Opublikowane są 2 przeglądy dotyczące stosowania pimozydu w zaburzeniach tikowych i zespole Tourette'a (Roessner 2013, Weisman 2012). W tych pracach nie odniesiono się odrębnie do populacji z tikami przewlekłymi. Istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe za wyraz rozmaitego nasilenia objawów.

Wg informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Orap (Wielka Brytania) podczas podawania pimozydu należy monitorować czynność serca pacjentów. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT, zaburzenia rytmu komorowego, częstoskurcz komorowy, migotanie komór (w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym), bardzo rzadkie przypadki nagłej śmierci i zatrzymania akcji serca.

Należy wykonać EKG przed rozpoczęciem leczenia pimozydem oraz w trakcie leczenia. Jeśli pojawią się zmiany repolaryzacji (wydłużenie odstępu QT, zmiany załamka T lub U) lub zaburzenia rytmu, należy zweryfikować konieczność dalszego leczenia pimozydem. Jeśli to konieczne należy zmniejszyć dawki leku lub go odstawić. Jeśli QT przekracza 500 msec, leczenie pimozydem należy przerwać.

W ChPL z USA wskazano, iż Orap jest wskazany jedynie u pacjentów z zespołem Tourette'a, u których występują ciężkie lub niemożliwe do zaakceptowania objawy lub którzy nie odpowiadają na leczenie haloperydolem.

W charakterystyce tej wskazano również, iż istnieją ograniczone dowody na możliwość stosowania omawianego leku w populacji dzieci poniżej 12 r.ż.

Nie odnaleziono publikacji wyników badań dotyczących stosowania pimozydu w zespole Leigha.

Dla wskazania tiki odnaleziono 1 rekomendację amerykańską – AACAP 2013, w które wymieniono haloperydol i pimozyd jako jedyne leki zarejestrowane przez FDA. W wytycznych wskazano, iż najczęściej wymienianymi przez ekspertów lekami stosowanymi w terapii tików są: rysperydon, klonidyna i arypiprazol.

Według Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders (Pharmacotherapy, 2012) lekami zalecanymi w leczeniu tików u dzieci są klonidyna i guanfacyna.

Zdaniem ekspertów *European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders* z 2011 r., risperidon może być zalecany jako pierwsza linia leczenia. Zaleca się również stosowanie pimozydu oraz haloperydolu, który wskazany jest do leczenia tików w większości krajów europejskich. Pimozyd jest lekiem o lepszym profilu działań niepożądanych niż haloperydol.

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do leczenia zespołu Leigha.

Produkt leczniczy Orap podlegał ocenie Agencji w 2013 r. we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, rekomendowali wydanie zgód na jego refundację w analizowanych wskazaniach.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zagranicznych Agencji HTA, odnoszących się do finansowania produktu leczniczego Orap (pimozidium) w analizowanych wskazaniach.

Wg jednego z polskich ekspertów lek powinien być refundowany w leczeniu tików, natomiast zdaniem drugiego, jedynie w pojedynczych przypadkach na wniosek lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zespołu Gilles de la Tourette'a. Obaj nie rekomendują refundacji w chorobie Leigha.

#### Problem ekonomiczny

Import docelowy pimozydu we wnioskowanych wskazaniach, w latach 2016-2017 obejmował 38 osób, 569 opakowań leku o łącznej wartości 14 950 zł. Wartości mogą być niedoszacowane ze względu na fakt, iż dane za rok 2017 nie uwzględniają całości roku – otrzymano je w listopadzie 2017 r.). Ponadto przyjęto, że koszt ponoszony przez płatnika dla jednego opakowania leku Orap 1 mg jest równy 18,28 zł, a Orap 4 mg – 40,29 zł. Liczbę pacjentów leczonych rocznie lekiem Orap wyznaczono na poziomie równym liczbie unikalnych numerów PESEL we wnioskach rozpatrzonych w latach 2016 – 2017, z uwagi na przewlekły charakter ocenianych wskazań. Z obliczeń wynika, że pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Orap będzie się wiązała z wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi 10 009 zł w kolejnym roku.

#### Główne argumenty decyzji

W tikach:

1. Istnieje doniesienie potwierdzające jego skuteczność.
2. Rekomendacje ekspertów.
3. Praktyka kliniczna od kilkudziesięciu lat.
4. Niskie koszty.

W chorobie Leigha:

Brak argumentów za refundacją (wyników badań i rekomendacji)

**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 opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr OT.4311.9.2017, „Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette), zespół Leigh)”. Data ukończenia: 10 stycznia 2018 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 9/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych  
leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu: ostra białaczka  
mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt (midostauryna), we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0), wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego

*Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji (niepodlegającej fizjologicznym mechanizmom regulacji) klonu stransformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Do transformacji białaczkowej dochodzi wskutek mutacji genów o kluczowym znaczeniu dla proliferacji, różnicowania, dojrzewania i przeżycia komórek. Zasadnicze znaczenie mają zmiany (mutacje, fuzje, amplifikacje, rearanżacje) w genach, w tym między innymi FLT3 (częstość 59% dla całej kategorii „aktywacja szlaków sygnałowych proliferacji”) i NPM1 (27%).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono jedno badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z AML z FLT3+, w którym jednocześnie wskazano odsetek pacjentów z NPM1+ (62%). Publikacja dotyczy analizy interim trwającego badania AMLSG 16-10 (planowane zakończenie w 2020 r.). Zgodnie z publikacją Schlenk 2015 mediana wieku pacjentów wyniosła 54 lata (rozstęp 20-70, 34% ≥ 60 lat). 92 pacjentów (62%) miało oprócz FLT3+ także NPM1+. Dostępne były informacje na temat 147 pacjentów. Po jednym cyklu całkowitą remisję uzyskano u 58,5% pacjentów, częściową u 20,4%. Chorobę oporną na leczenie miało 15% pacjentów, a 6,1% zmarło. Drugi cykl indukcyjny otrzymało 34 pacjentów. Ostatecznie remisję całkowitą uzyskało 75% pacjentów, a 7,5% zmarło.*



94 pacjentów przeszło allo-HSCT, w tym 85 po pierwszej całkowitej remisji. Łączny odsetek wznów i zgonów u pacjentów po allo-HSCT wyniósł po 12 miesiącach 9,2% (SE 3,3%) i 19,5% (SE 4,8%).

Należy zwrócić uwagę, że jedynie 62% pacjentów miało jednocześnie FLT3+ oraz NPM1+, a wyniki podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Ponadto badanie było niskiej jakości, a wyniki analizy interim opublikowano wyłącznie w formie abstraktu.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W publikacji Schlenk 2015 raportowano, że najczęstsze zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia podczas pierwszego cyklu indukcyjnego dotyczyły przewodu pokarmowego (n=34) lub infekcji (n=81). U 55% pacjentów podawanie midostauryny zostało przerwane, wstrzymane lub zmniejszono dawkę. 4 zdarzenie niepożądane stopnia 3./4. powiązane z podawaniem midostauryny. Produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu. Lek w ocenianym wskazaniu zarejestrowano 18.09.2017r. Wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących Rydapt były: gorączka neutropeniczna (83,4%), nudności (83,4%), złuszczone zapalenie skóry (61,6%), wymioty (60,7%), ból głowy (45,9%), wybroczyny (35,8%) i gorączka (34,5%). Najczęstszymi ADR stopnia 3/4 były gorączką neutropeniczną (83,5%), limfopenia (20,0%), zakażenia związane z zastosowaniem aparatury medycznej (15,7%), złuszczone zapalenie skóry (13,6%), hiperglikemia (7,0%) i nudności (5,8%). Najczęstszymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych było zmniejszenie stężenia hemoglobiny (97,3%), zmniejszenie ANC (86,7%), zwiększenie aktywności AlAT (84,2%), zwiększenie aktywności AspAT (73,9%) i hipokaliemia (61,7%). Najczęstszymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych w 3./4. stopniu nasilenia było zmniejszenie ANC (85,8%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (78,5%), zwiększenie aktywności AlAT (19,4%) i hipokaliemia (13,9%).

Poważne działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rydapt, jak u pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym w obu grupach była gorączka neutropeniczna (16%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Rydapt został zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt u dorosłych pacjentów

z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia - AML) z mutacją genu FLT3;

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna, wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego i dotyczy jednoczesnego wystąpienie mutacji w genie FLT3 i NPM1.

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

Roczną liczbę pacjentów z AML FLT3+, NPM1+ oszacowano na 86 [min 68; max 101] osób. Należy zaznaczyć, że powyższe oszacowanie wiąże się z dużą niepewnością z uwagi na skąpe dane dotyczące mutacji FLT3 i NPM1 – w szczególności brak informacji o odsetku pacjentów z dwiema mutacjami jednocześnie. Ponadto, liczbę pacjentów z AML przyjęto za publikacją Seferyńska 2014, która podaje roczną liczbę pacjentów z AML, co prawdopodobnie należy rozumieć jako zapadalność, zatem bez uwzględniania pacjentów rozpoznanych w latach wcześniejszych.

Dwumiesięczne wydatki NFZ związane z refundacją leku Rydapt oszacowano na [REDACTED]. Wydatki NFZ w ujęciu rocznym oszacowano na [REDACTED].

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

Wnioskowany koszt netto dwumiesięcznej terapii wynosi [REDACTED] (4 opakowania à 56 kaps.), tj. [REDACTED] za opakowanie 56 kaps. à 25 mg. Powyższe koszty po doliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED]. (koszty dotyczą 56 dni terapii).

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

Brak alternatywnych technologii medycznych.

**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 na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji, nr OT.422.18.2017, „Rydapt (midostauryna)we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”.  
Data ukończenia: 10.01.2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited 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:** Novartis Europharm Limited



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku  
o projekcie programu „Program profilaktyki próchnicy zębów  
dla dzieci w wieku 8-9 lat z terenu Gminy Miejskiej Lubań  
na lata 2018-2020”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki próchnicy zębów dla dzieci w wieku 8-9 lat z terenu Gminy Miejskiej Lubań na lata 2018-2020”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

### Uzasadnienie

*Głównym celem ocenianego projektu polityki zdrowotnej jest zmniejszenie częstości występowania próchnicy wśród dzieci w populacji docelowej poprzez zintegrowane działania edukacyjne i profilaktyczne. Zamierza się objąć programem dzieci w wieku 8-9 lat, zamieszkałe na terenie miasta Lubań (ok. 740 dzieci) oraz ich rodziców lub opiekunowie. Oprócz działań edukacyjnych program przewiduje badanie stomatologiczne połączone z oceną stanu jamy ustnej, instruktażem higieny jamy ustnej, oceną stanu uzębienia i zgryzu oraz zabezpieczenie lakiem szczelinowym bruzd zębów szóstych. Program będzie realizowany w latach 2018-2020. Przewidywany budżet programu wynosi 59 175 zł.*

*Przedłożony projekt polityki zdrowotnej dotyczący profilaktyki próchnicy u dzieci dotyczy ważnego i dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego. Zastrzeżenia Rady dotyczą więc przede wszystkim konieczności niezbędnych wyjaśnień, korekt i uzupełnień. Dotyczy to przede wszystkim:*

- prawidłowego sformułowania celu głównego i celów szczegółowych, zgodnie z zasadą SMART;*
- wyjaśnienia kwestii częściowego powielania przez program świadczeń gwarantowanych, tak jak są one zdefiniowane i opisane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych w zakresie stomatologii;*
- wyjaśnienia pewnych rozbieżności pomiędzy zaplanowanym budżetem a rzeczywistymi kosztami realizacji programu (założony w programie budżet*



*nie wystarczy, by pokryć koszty wszystkich przewidywanych przez program świadczeń i interwencji – np. uzupełnienie lakowania u dzieci 9-letnich);*

- *odniesienia się i uwzględnienia innych sformułowanych w raporcie AOTMiT uwag krytycznych.*

#### **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.441.355.2017 „Program profilaktyki próchnicy zębów dla dzieci w wieku 8-9 lat z terenu Gminy Miejskiej Lubań na lata 2018-2020 realizowany przez: Miasto Lubań”, styczeń 2018 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy profilaktyki próchnicy u dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny”, listopad 2017 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 11/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród dzieci klasy III szkoły podstawowej w Gminie Miejskiej Lubań na lata 2018-2020”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród dzieci klasy III szkoły podstawowej w Gminie Miejskiej Lubań na lata 2018-2020”.*

#### Uzasadnienie

*Przedmiotem opinii jest program polityki zdrowotnej z zakresu wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości. Program skierowany jest do dzieci uczęszczających do klas III szkoły podstawowej (ok. 529 dzieci) oraz ich rodziców lub opiekunów prawnych (ok. 1058 osób). Wśród planowanych interwencji wymieniono: badanie przesiewowe całej populacji docelowej dzieci z terenu miasta w oparciu o badania antropometryczne; cykl 5 porad dietetycznych; pomiary antropometryczne w trakcie trwania programu (przeznaczone dla dzieci włączonych do drugiego etapu); pomiar uczestników objętych interwencją dietetyczną: pół roku po zakończeniu programu oraz rok po zakończeniu; edukację żywieniową skierowaną do dzieci oraz ich rodziców/opiekunów prawnych. Planowany całkowity budżet realizacji programu oszacowano na 28 349 zł. Okres realizacji programu przewidziano na lata 2018-2020.*

*Przedłożony projekt polityki zdrowotnej dotyczy niezwykle ważnego i dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego. Mimo że nadal toczą się w nauce spory dotyczące przyczyn nadwagi i otyłości, nie ulega obecnie wątpliwości, że jest to choroba o charakterze epidemii, której rozwój jest wyraźnie skorelowany z procesem bogacenia się społeczeństw. Im bogatsze i im bardziej zróżnicowane społecznie jest społeczeństwo, tym większa jest w nim liczba osób z nadwagą i otyłością. Wszelkie więc działania zmierzające do powstrzymania i przeciwdziałania tej epidemii zasługują na poparcie.*

*Oceniany program, mimo że zawiera kilka drobnych uchybień, które łatwo dają się wyjaśnić i skorygować (np. nieumiejętne zastosowanie zasady S.M.A.R.T. w sformułowaniu celów programu czy też niejasności dotyczące tego,*



*kto ma rozpoznawać u dzieci ewentualne zaburzenia i choroby związane z otyłością) jest programem przygotowanym starannie z uwzględnieniem aktualnych zaleceń międzynarodowych towarzystw i organizacji profesjonalnych i naukowych. Należy oczekiwać, że realizacja tego programu przyczyni się do rozbudzenia i utrwalenia świadomości znaczenia zdrowego i prawidłowego odżywiania się oraz aktywności fizycznej, przede wszystkim u rodziców, ale także i objętych programem dzieci.*

#### **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.441.356.2017 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nadwagi i otyłości wśród dzieci klasy III szkoły podstawowej w Gminie Miejskiej Lubań na lata 2018-2020 realizowany przez: Miasto Lubań”, styczeń 2018 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Edukacja w zakresie zdrowego odżywiania oraz profilaktyka i leczenie nadwagi i otyłości – wspólne podstawy oceny”, kwiecień 2016 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 12/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki szczepień ochronnych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Joniec na lata 2018-2019”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki szczepień ochronnych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Joniec na lata 2018-2019”, 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  $\geq 65$ . 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 głównie do przeformułowania celów program, mierników efektywności oraz weryfikacji liczebności populacji docelowej. Dodatkowo, należy uzupełnić informację dotyczące planowanych działań edukacyjnych oraz przeciwwskazań do wykonania szczepienia. Kosztorys programu powinien zostać uzupełniony*



*o koszty akcji informacyjno-edukacyjnej. Rada wskazuje również na konieczność przeformułowania tytułu projektu.*

**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.441.358.2017 „Program profilaktyki szczepień ochronnych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Joniec na lata 2018-2019” realizowany przez: Gminę Joniec”, styczeń 2018 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny” , październik 2017 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 13/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku o projekcie programu „Program profilaktyki, wykrywania i przeciwdziałania łagodnym zaburzeniom poznawczym u mieszkańców Zgierza w wieku 60+”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki, wykrywania i przeciwdziałania łagodnym zaburzeniom poznawczym u mieszkańców Zgierza w wieku 60+”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### **Uzasadnienie**

*Przedmiotowy program odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego – łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, 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).*

*Przeprowadzanie wywiadu z pacjentem przez lekarza internistę, psychologa (AAN 2017, RHC 2011, PTA/IGERO 2011) oraz stosowanie walidowanych narzędzi, w celu oceny zaburzeń poznawczych jest zgodne z rekomendacjami (AAN 2017, NICE 2016, RACGP 2016, USPSTF 2014, NGC 2012, RHC 2011, PTA/IGERO 2011). W trakcie tego postępowania powinny zostać wykorzystane standaryzowane narzędzia przede wszystkim test MMSE i skale ocen funkcjonowania. Pamiętać jednak należy, że sam wynik testu MMSE lub innej, krótkiej oceny funkcji poznawczych, nie może być podstawą rozpoznania lub wykluczenia otępienia, ale jedynie jego podejrzenia (NICE 2016). Rada pragnie zauważyć, iż w odnalezionych dowodach naukowych oraz rekomendacjach nie ma odniesienia do wykorzystania testu ACE-III w badaniach przesiewowych w kierunku MCI.*

*Wytyczne zalecają monitorowanie funkcji poznawczych u osób starszych (AAN 2017, NGC 2012, PTA/IGERO 2011). Odnalezione dowody naukowe sugerują, że trening poznawczy (ćwiczenia zapamiętywania) wpływa w sposób korzystny na funkcje poznawcze osób starszych, w porównaniu do osób nie stosujących tego treningu. Ocena funkcji poznawczych powinna zawierać m.in. badanie uwagi i koncentracji, orientacji, pamięci długo- i krótkotrwałej oraz języka.*





*Uwagi zawarte w raporcie AOTMiT odnoszą się głównie do przeformułowania celów program oraz mierników efektywności. Dodatkowo, należy uzupełnić informacje dotyczące zakresu akcji profilaktyczno-edukacyjnej, przeprowadzanych badań fizykalnych oraz wzoru formularza opinii lekarskiej.*

**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.441.357.2017 „Program profilaktyki, wykrywania i przeciwdziałania łagodnym zaburzeniom poznawczym u mieszkańców Zgierza w wieku 60+” realizowany przez: Miasto Zgierz”, styczeń 2018 oraz Aneksów do raportów szczegółowych: „Wczesne wykrywanie otępień lub innych zaburzeń funkcji poznawczych – wspólne podstawy oceny”, kwiecień 2013 r.; „Programy z zakresu profilaktyki geriatrycznej – wspólne podstawy oceny”, sierpień 2015 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 14/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku  
Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: rozsiały rak piersi  
(ICD-10: C50.9)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9).*

#### Uzasadnienie

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

*Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana, najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (Gail model). Ewerolimus (Afinitor) jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin), mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono nieliczne dowody naukowe dobrej i średniej jakości, w odnalezionych badaniach nie wykazano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

### Bezpieczeństwo stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

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

Koszt 3- miesięcznej terapii 1 pacjenta wg cen obecnie obowiązujących został oszacowany przez wnioskodawcę na ok. [REDAKTED]; koszt terapii rocznej ok. [REDAKTED]. Taka wysokość kwartalnego i rocznego kosztu terapii w przypadku objęcia terapią wszystkich pacjentów, którzy mogą się do niej kwalifikować oznacza (wg oszacowań AOTMiT) wydatek po stronie płatnika publicznego w wysokości [REDAKTED] rocznie.

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

ESO-ESMO 2017\* (Europa): Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi (rak piersi miejscowo zaawansowany i z przerzutami).

ER-pozytywny/HER-2 negatywny (luminalny) zaawansowany rak piersi:

1. Hormonoterapia jest preferowaną opcją w leczeniu choroby z pozytywnym wskaźnikiem receptorów hormonalnych, także w przypadku choroby trzewnej, chyba że występuje kryzys trzewny (visceral crisis) lub istnieje obawa/udowodniono oporność endokrynologiczna (of endocrine resistance) [1A];
2. Preferowaną opcją w I linii leczenia, u pacjentek po menopauzie, zależy od typu i długości trwania hormonoterapii adjuwantowej, a także od czasu zakończenia hormonoterapii (HTH) adjuwantowej, może nim być inhibitor aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant [1A];
3. Skojarzenie niesteroidowego inhibitora aromatazy (AI) oraz fulwestrantu w pierwszej linii leczenia u chorych po menopauzie skutkowało istotną poprawą w zakresie PFS oraz OS w porównaniu do inhibitora aromatazy w monoterapii w jednym badaniu III fazy oraz brakiem korzyści w drugim badaniu o zbliżonym projekcie. Analiza w podgrupach sugeruje, że korzyść odnoszą pacjentki bez wcześniejszej ekspozycji na adjuwantową hormonoterapię (tamoksyfen). Na podstawie tych danych, skojarzona hormonoterapia może być oferowana niektórym pacjentkom z rakiem piersi

- z przerzutami bez wcześniejszej ekspozycji na adjuwantową hormonoterapię [2B];
4. Dodatek ewerolimusu do inhibitora aromatazy jest uzasadniony dla niektórych pacjentek po menopauzie, u których nastąpiła progresja choroby po stosowaniu niesteroidowego inhibitora aromatazy, jako że istotnie przedłuża PFS, aczkolwiek bez wykazania korzyści w zakresie OS. Decyzja o terapii powinna liczyć się z toksycznością związaną z tym skojarzeniem i być rozważana dla każdego pacjenta oddzielnie [1B];
  5. Tamoksyfen także może być stosowany w skojarzeniu z ewerolimusem [2B];
  6. Dodatek inhibitora CDK4/6 palbocyklibu do inhibitora aromatazy, jako I linia leczenia, u kobiet po menopauzie (z wyjątkiem pacjentek, u których nawrót wystąpił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej inhibitorem aromatazy), skutkowało istotną poprawą w zakresie PFS (10 miesięcy), z akceptowalnym profilem toksyczności, i tym samym jest preferowaną opcją terapeutyczną, jeżeli jest dostępny. Oczekuje się na wyniki w zakresie OS [1A];
  7. ESMO MCBS: 3^;
  8. Dodatek inhibitora CDK4/6 palbocyklibu do fulwestrantu, powyżej I linii terapii, u pacjentek przed/około/po menopauzie, prowadziło do znaczącej poprawy w zakresie PFS (5 miesięcy), jakości życia i jest traktowana jako opcja leczenia. Oczekuje się na wyniki w zakresie OS;
  9. U pacjentek przed i około menopauzy antagonisty LHRH powinien być zastosowany;
  10. Obecnie brak jest biomarkerów predykcyjnych, z wyjątkiem statusu receptora hormonalnego, umożliwiających określenie pacjentek, które odniosłyby korzyści z terapii ww. substancjami czynnymi. Dalsze badania są potrzebne [1A];
  11. ESMO MCBS: 4^;
  12. Optymalna sekwencja substancji stosowanych w terapii hormonalnej po pierwszej linii HTH jest niejasna. Zależy ona od wcześniej stosowanych substancji w ramach terapii (neo)adjuwantowej i I linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Możliwe do zastosowania leki to: inhibitory aromatazy (AI), tamoksyfen, fulwestrant + palbocyklib; AI + ewerolimus, tamoksyfen + ewerolimus, fulwestrant, octan megestrolu oraz estradiol;
  13. Obecnie brak jest informacji o porównywalności różnych skojarzeń czynników hormonalnych i biologicznych między sobą i między chemioterapią w monoterapii. Aktualnie prowadzone są badania [1A];
  14. U kobiet przed menopauzą, u których zdecydowano o zastosowaniu HTH, supresja/abłacja jajników z dodatkową HTH jest preferowaną opcją [1B];

15. Ablacja jajników poprzez obustronną laparoskopową owariektomię zapewnia definitywną supresję estrogenów i antykoncepcję, zapobiega początkowej reaktywacji choroby (tumor flare) podczas terapii antagonistami LHRH i może zwiększyć prawdopodobieństwo włączenia do badań klinicznych;
16. Pacjentki powinny być informowane na temat możliwości supresji/abłacji jajników i decyzja powinna być podejmowana indywidualnie [Opinia ekspercka];
17. U kobiet przed menopauzą dodatkowym czynnikiem hormonalnym może być inhibitor aromatazy lub tamoksyfen w zależności od typu i czasu trwania wcześniejszej adjuwantowej HTH, jednakże zastosowanie inhibitora aromatazy koniecznie wymaga zastosowanie supresji/abłacji jajników [1B];
18. Fulwestrant jest także wartościową opcją terapeutyczną, jednak podczas jego stosowania także wymagana jest supresja/abłacja jajników [1C].

#### **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 na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji, nr OT.422.17.2017, „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9)”. Data ukończenia: 11 stycznia 2018 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis 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:** Novartis Poland Sp.z o.o.