



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.10.2019.LA

Protokół nr 8/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 25 lutego 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencja)

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Dorota Kilańska
4. Michał Myśliwiec
5. Rafał Niżankowski – prowadził posiedzenie
6. Jakub Pawlikowski
7. Piotr Szymański
8. Dariusz Tereszowski-Kamiński
9. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia, omówienie i zatwierdzenie porządku obrad, omówienie konfliktów interesów członków Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku ERIVEDGE (wismodegib) we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44).
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy” jako świadczenia gwarantowanego.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku OPDIVO (nivolumab) we wskazaniu: rozszkana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości, o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku EVOLTRA (clofarabinum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa mieloblastyczna, FLT3+, NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjenta dorosłego.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku PERJETA (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy.



7. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Rehabilitacja lecznicza mieszkańców miasta i gminy Ośno Lubuskie na lata 2019-2023”,
 - 2) „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób od 65 r.ż. z gminy Miedziana Góra, w oparciu o szczepienia pneumokokom”.
8. Losowanie składów Zespołu na posiedzenie w dniu 25 marca 2019 r.
9. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:24.

Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) przyjęła zaproponowany porządek obrad bez zmian.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji z materiałów analitycznych dotyczących leku ERIVEDGE (wismodegib) we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (RDTL).

W trakcie prezentacji na posiedzenie przybył Adam Maciejczyk, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Propozycję opinii przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W dyskusji uczestniczył Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk oraz Michał Myśliwiec. Sformułowano treść opinii, przy wsparciu Rafała Niżankowskiego, Michała Myśliwca, Piotra Szymańskiego, Barbary Jaworskiej-Łuczak, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji z materiałów analitycznych dotyczących zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy, jako świadczenia gwarantowanego. Propozycję stanowiska przedstawił Piotr Szymański. Rafał Niżankowski odczytał projekt stanowiska, po czym zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Propozycję opinii dla leku OPDIVO (nivolumab) w rozsianej chorobie nowotworowej (RDTL) przedstawił Artur Zaczyński. W dyskusji głos zabrali: Adam Maciejczyk, Artur Zaczyński i Rafał Niżankowski.

Analityk Agencji uzupełnił wypowiedź Artura Zaczyńskiego o podsumowanie informacji z materiałów analitycznych.

Rafał Niżankowski odczytał projekt opinii, w formułowaniu której udział wzięli również Michał Myśliwiec, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za, przy 1 głosie przeciw (10 osób obecnych), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Członek Rady głosujący przeciw przyjętej opinii złożył zdanie odrębne - zwrócił uwagę, że dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia są, w jego ocenie, niekompletne i niewystarczające do podjęcia decyzji.

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji z materiałów analitycznych dotyczących leku EVOLTRA (clofarabinum) w ostrej białaczce szpikowej (RDTL). We wstępnej dyskusji

głos zabrali: Rafał Niżankowski i Michał Myśliwiec. Propozycję opinii przedstawił Jakub Pawlikowski. Rafał Niżankowski odczytał projekt opinii, w formułowaniu której udział wzięli również Michał Myśliwiec i Jakub Pawlikowski, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (9 osób obecnych; Dorota Kilańska była chwilowo nieobecna na sali obrad) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji z materiałów analitycznych dotyczących leku PERJETA (pertuzumab) w raku piersi (RDTL). Propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk. Nie zgłoszono żadnych głosów w dyskusji. Rafał Niżankowski odczytał projekt opinii, po czym zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. 1) Propozycję opinii na temat projektu programu polityki zdrowotnej gminy Ośno Lubuskie, dotyczącego rehabilitacji, przedstawiła Dorota Kilańska. Analityk Agencji uzupełnił wypowiedź Doroty Kilańskiej o podsumowanie informacji z materiałów analitycznych. Odczytano projekt opinii, w formułowaniu której wzięli udział Michał Myśliwiec, Rafał Niżankowski i Dorota Kilańska, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

2) Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji z materiałów analitycznych dotyczących programu polityki zdrowotnej gminy Miedziana Góra obejmującego szczepienia przeciw pneumokokom, a następnie propozycję opinii przedstawił Michał Myśliwiec. Prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 8. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 25 marca 2019 r.

Ad 9. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 12:50.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 50/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: rak
podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44)**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erivedge (wismodegib), kapsułki twarde, 150 mg, 28 kapsułek, EAN 5902768001020 we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44).

Uzasadnienie

Zgodnie z opiniami przekazanymi przez ekspertów klinicznych w ocenianym wskazaniu brak jest alternatywnych technologii rozumianych jako aktywne leczenie. Dla osób, które wykorzystywały już refundowane ze środków publicznych dostępne metody leczenia w ocenianym wskazaniu, tj. chemio- i radioterapię, leczenie miejscowe i ewentualnie resekcję chirurgiczną, terapią alternatywną jest brak aktywnego leczenia i postępowanie paliatywne (w większości finansowane ze środków publicznych, np. uśmierzanie bólu).

Z uwagi na brak szczegółowych danych co do rozpoznania pacjenta, w szczególności w odniesieniu do miejscowego zaawansowania i obecności lub braku przerzutów, Rada nie może wyrazić pozytywnej opinii i uważa refundację za niezasadną, w tak ogólnie sformułowanym wskazaniu (brak opisu stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz przebiegu dotychczasowego leczenia).

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak podstawnokomórkowy (BCC, ang. basal cell carcinoma) ICD-10: C44 – inne nowotwory złośliwe skóry, to powolnie rosnący, miejscowo złośliwy nowotwór skóry wywodzący się z nierogowaczących komórek w warstwie podstawnej naskórka. Jest najczęstszym nowotworem skóry. Występuje głównie u pacjentów powyżej 65 r.ż. rasy białej. Rak podstawnokomórkowy ma tendencję do głębokiego naciekania, powodując znaczne miejscowe zniszczenie. Charakteryzuje się bardzo niskim potencjałem przerzutowym (0,0028%-0,5%), rzadko tworzy przerzuty odległe. Do najbardziej typowych obrazów klinicznych zalicza się postać guzkową – guzek o perłowej barwie z wałowanym brzegiem



oraz postać powierzchniową – płaska, zaczerwieniona, łuszcząca się zmiana. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów rocznie ok. 50 osób kwalifikowałoby się do leczenia ocenianym lekiem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Lek ten podlegał już wcześniejszej ocenie Agencji - zlecenie MZ z dn. 05.08.2015r. w sprawie przygotowania, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT. Otrzymał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 153/2015 z 14.12.2015 r.) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 96/2015 z 15.12.2015 r.). Rada uznała wówczas, że: „Dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wismodegibu w omawianych wskazaniach są niskiej jakości (badania bez grupy kontrolnej w niewielkich liczebnie populacjach). Tylko dla jednej populacji (rak podstawnokomórkowy skóry z przerzutami odległymi) oszacowano całkowite przeżycie chorych. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że wismodegib może wykazywać się pewną skutecznością pod względem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie, nie przedstawiono dowodów, aby stosowanie tego leku przekładało się na przeżycie całkowite chorych.”

Od poprzedniej opinii nie odnotowano opisu badań klinicznych, które wskazywałyby na potrzebę zmiany stanowiska Rady.

Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane, które zostały opisane w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania wismodegibu pokrywały się z wymienionymi w ChPL Erivedge. W dniu 12.02.2019 r. ChPL Erivedge został zaktualizowany o dodatkowe możliwe do wystąpienia działania niepożądane.

Wg ChPL najczęściej występujące działania niepożądane leku występujące u $\geq 30\%$ pacjentów obejmowały: skurcze mięśni (74,6%), łysienie (65,9%), zaburzenia smaku (58,7%), zmniejszenie masy ciała (50,0%), zmęczenie (47,1%), nudności (34,8%) i biegunka (33,3%).

W raporcie FDA zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia hepatotoksyczności związanej z przyjmowaniem wismodegibu. Podczas stosowania wismodegibu zalecane jest monitorowanie czynności wątroby, a także ograniczenie lub ostrożne stosowanie leków mogących powodować hepatotoksyczność.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Erivedge od 01.01.2019 r. nie jest finansowany ze środków publicznych. Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-mies. terapii (84 dni terapii) wynosi: XXXXXXXXXX

Teoretyczna technologia alternatywna – lek Odomzo (prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce) przy założeniu dawkowania zgodnie z ChPL Odomzo

i przy ciągłym dawkowaniu generuje koszt terapii 3-mies. (90 dni) na poziomie 73 323,55 zł.

Zgodnie z opiniami przekazanymi przez ankietowanych ekspertów klinicznych w ocenianym wskazaniu brak jest alternatywnych technologii rozumianych jako aktywne leczenie. Dla osób, które wykorzystywały już refundowane ze środków publicznych dostępne metody leczenia w ocenianym wskazaniu, tj. chemio- i radioterapię, leczenie miejscowe i ewentualnie resekcję chirurgiczną, terapią alternatywną jest brak aktywnego leczenia i postępowanie paliatywne (w większości finansowane ze środków publicznych, np. uśmierzanie bólu). Koszt substancji czynnej przy braku aktywnego leczenia jest zatem zerowy.

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

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że przedstawione obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić. Prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych to ok. [REDAKTOWANE] w zależności od wielkości populacji.

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

Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu terapię alternatywna stanowi brak aktywnego leczenia (najlepsze leczenie wspomagające / terapia paliatywna) lub ewentualnie sonidegib.

Sonidegib należy traktować jako komparator jedynie teoretycznie gdyż:

- polskie wytyczne PTD PTChO 2015 jedynie wspominają o jego rejestracji, brak jest zaś zaleceń do jego stosowania (wytyczne z 2015 r., rok rejestracji sonidegibu w EMA – 14.08.2015 r.); wytyczne europejskie EDF 2014 nie wymieniają możliwości zastosowania sonidegibu (uwaga co do daty rejestracji jak powyżej),*
- amerykańskie wytyczne NCCN 2018, które jako jedyne wprost wymieniają możliwość zastosowania sonidegibu obok wismodegibu, nie stanowią aktualnej praktyki medycznej w Polsce, zaś zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna”,*
- sonidegib (lek Odomzo) pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce.*

Celem określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sonidegibu opisano przegląd systematyczny Jacobsen 2016 i rekomendację refundacyjną PBAC 2017.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.8.2019, „Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: rak podstawnokomórkowy skóry (ICD-10: C44)”, data ukończenia: 20 luty 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH 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: Roche Registration GmbH



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 15/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do
mikromacierzy (aCGH)” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)” w diagnostyce genetycznie uwarunkowanych zaburzeń rozwoju i zachowania/niepełnosprawności intelektualnej/cech dysmorficznych/ strukturalnych mnogich wad wrodzonych; w diagnostyce prenatalnej przy nieprawidłowościach rozwoju, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Diagnostyka genetyczna uwarunkowanych zaburzeń rozwoju i zachowania/niepełnosprawności intelektualnej/cech dysmorficznych/ strukturalnych mnogich wad wrodzonych; nieprawidłowości rozwoju (w diagnostyce prenatalnej) w większości przypadków nie ma bezpośredniego wpływu na leczenie, pozwala jednak na postawienie rozpoznania, ustalenie przebiegu schorzenia i rokowania i tym samym wybór właściwej opieki medycznej, rehabilitacji i postępowania opiekuńczego.

Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) nie jest wyszczególnione w części M załącznika nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, nie jest zatem objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Produkt rozliczeniowy Narodowego Funduszu Zdrowia „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”, nie określa precyzyjnie przeprowadzonych metod badawczych. W Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ) zaproponowano następujący skutek prawny kwalifikacji świadczenia: „Wprowadzenie do załącznika nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013, w części: M. Badania genetyczne, lp. 914;



„Cytogenetyczne badania molekularne” nowej pozycji pt. „badania porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy.” Proponowane w KPZ wskazania nie zostały jednak określone w sposób jednoznaczny.

Wnioskowana technologia zalecana jest wprost w tylko 4 rekomendacjach towarzystw naukowych, ocenionych jako dokumenty o niskiej lub średniej jakości. Badania genetyczne z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnych (CMA), obejmujące wszystkie typy analiz opartych na macierzach (w tym aCGH), rekomendowane są m.in. u: pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (w zależności od sytuacji klinicznej); u pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną lub opóźnieniem rozwoju; zaburzeniami neurorozwojowymi i/lub wadami wrodzonymi. W przypadku badań prenatalnych zaleca się przeprowadzenie badań metodą mikromacierzy chromosomalnej w ramach inwazyjnej diagnostyki prenatalnej w przypadku wykrycia w USG jednej lub większej liczby nieprawidłowości strukturalnych płodu (szersze wskazania mogą obejmować wykryte w badaniach USG lub MRI wrodzone wady płodu, wskazujące na wysokie ryzyko wystąpienia niezrównoważonej aberracji chromosomalnej). Jednocześnie, wytyczne podkreślają, iż w ciążach z niskim ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości chromosomalnych nie powinno się przeprowadzać badań z wykorzystaniem CMA. Żaden z dokumentów nie zaleca stosowania badania z wykorzystaniem aCGH u pacjentów z padaczką. CMA jako nieobowiązkowy element diagnostyki u pacjentów z padaczką i współistniejącym opóźnieniem rozwoju/ niepełnosprawnością intelektualną i/lub cechami dysmorficznymi w zależności od sytuacji klinicznej sugerowane jest przez pojedyncze wytyczne. Dwa dokumenty wskazują na zasadność przeprowadzenia badań genetycznych u wszystkich pacjentów z padaczką.

Eksperti wskazują zasadność objęcia finansowaniem badania metodą aCGH zarówno w zakresie ekonomicznym (zaprzestanie nieskutecznej, kosztownej diagnostyki) jak i społecznym. W opinii ekspertów postawienie rozpoznania oznacza dla rodziny pacjenta zmniejszenie stresu wynikającego z braku wiedzy o przyczynach choroby, leku o kolejne potomstwo i o ryzyko powtórzenia się choroby u innych członków rodziny.

Dowody naukowe

Analizy wskazują na przewagę skuteczności diagnostycznej aCGH nad dotychczas stosowanymi metodami. Większość odnalezionych badań pierwotnych poświęconych aCGH miało jednak niską jakość metodologiczną. Nie przedstawiono w nich między innymi parametrów trafności diagnostycznej analizowanej interwencji, ani wystarczających danych do oszacowanie czułości, specyficzności i wartości predykcyjnych testu. Tylko w jednym badaniu oszacowano czułość, specyficzności i wartości predykcyjne dla aCGH względem tradycyjnego kariotypowania. W większości badań nie dokonano oceny

istotności statystycznej różnic w odsetku wykrywanych nieprawidłowości. W większości badań szeroki okres rekrutacji pacjentów (kilkuletni), powodował niejednorodność stosowanych rodzajów interwencji (różne skanery i oprogramowanie do oceny macierzy). Wątpliwości niektórych autorów budzi powtarzalność metody (Haraksingh 2011).

Problem ekonomiczny

Wyniki analiz wpływu na budżet wskazują na akceptowalny wzrost obciążenia finansowego płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako gwarantowanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Szacowane wartości obarczone są jednak dużą niepewnością a docelowa populacja określona jest w sposób nieprecyzyjny.

Kwalifikacja procedury jako świadczenia gwarantowanego może jednak nie wpłynąć na jej dostępność, ze względu na istotną rozbieżność pomiędzy rynkową ceną badania a aktualną wyceną produktu („Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”). W chwili obecnej nie ma produktu rozliczeniowego przewidzianego do odrębnego rozliczania procedury aCGH, należy zatem rozważyć jego taryfikację.

Główne argumenty decyzji

Choć diagnostyka genetyczna uwarunkowanych zaburzeń rozwoju i zachowania/niepełnosprawności intelektualnej/cech dysmorficznych/strukturalnych mnogich wad wrodzonych; nieprawidłowości rozwoju (w diagnostyce prenatalnej) za pomocą aCGH w większości przypadków nie ma bezpośredniego wpływu na leczenie, pozwala jednak na istotne przyspieszenie postawienia rozpoznania, ustalenie przebiegu schorzenia i rokowania, a tym samym wybór właściwej opieki medycznej, rehabilitacji i postępowania opiekuńczego. Ponieważ szacowane wartości obarczone są jednak dużą niepewnością a docelowa populacja określona jest w sposób nieprecyzyjny konieczne jest jednoznaczne ustalenie wskazań do wykonania procedury. Rada rekomenduje dokonanie taryfikacji procedury jako odrębnego świadczenia.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 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 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: WS.430.4.2018 „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)”, data ukończenia: 20 lutego 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 51/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD 10: C80)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka á 4ml*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka á 10ml*

we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD 10: C80).

Pismem z dnia 22.01.2019 r., znak PLD.46434.6395.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 30.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80).

Zlecenie MZ nie precyzuje dokładnie pierwotnej lokalizacji nowotworu. Należy również zauważyć, iż rozpoznanie C80 według kodu ICD-10 oznacza nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia. Zaznaczenia wymaga, iż szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować nowotwór pierwotny jedynie u około 30–50% chorych ze wstępnie nieznanym umiejscowieniem ogniska pierwotnego (PTOK 2013). Niemniej ze względu na sugestię zaprezentowaną w treści zlecenia, iż źródłem przerzutów jest najprawdopodobniej nowotwór zlokalizowany w rejonie głowy i szyi oraz dane literaturowe wskazujące, iż jedynie około 1% przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych może pochodzić z innych



części ciała niż rejon głowy i szyi (Lopez 2016), w niniejszej analizie zdecydowano o przyjęciu, iż wskazanie obejmuje leczenie choroby nowotworowej głowy i szyi z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości.

W zleceniu nie sprecyzowano również z jakich komórek wywodzi się nowotwór. Biorąc pod uwagę, iż nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi stanowią 90% nowotworów rozwijających się w tej okolicy przyjęto, że oceniane wskazanie obejmuje nowotwór płaskonabłonkowy. W załączeniu do zlecenia wskazano również, iż dotyczy ono pacjentów, u których przeprowadzono terapię cisplatyną w połączeniu z 5-fluorouracylem oraz zastosowano radioterapię i podawano dokсорubicynę. Wśród wskazań rejestracyjnych leku Opdivo znajduje się leczenie dorosłych pacjentów cierpiących na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) stanowią grupę obejmującą raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtani, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). NPGS stanowią około 90% wszystkich nowotworów rozwijających się w okolicy głowy i szyi. Przebieg kliniczny oraz rokowanie mogą się różnić w zależności od umiejscowienia i etiologii nowotworu. NPGS stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet – zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet). Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45. roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia). Pomimo agresywnej terapii w 15-50% przypadków nowotworów głowy i szyi dochodzi do nawrotów, natomiast odległe przerzuty obserwowane są u 4-26% pacjentów. Według ekspertów klinicznych rokowanie w przerzutowej postaci choroby są złe. Według dr. Wiesława Bala średnie przeżycie pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości wynosi od 3 do 6 mies. Dr Emilia Filipczyk-Cisarż podkreśliła natomiast, iż 5 lat przeżywa zaledwie 5% pacjentów.

W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej. W przypadku przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych zalecane jest postępowanie zgodne z zalecanym w raku głowy i szyi. Chemioradioterapii z zastosowaniem cisplatyny poddaje się chorych z nowotworem głowy i szyi w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji, a także w ramach postępowania oszczędzającego. Metodę tę stosuje się także

w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu patomorfologicznym. W przypadku nawrotu miejscowego nowotworu należy rozważyć zabieg chirurgiczny (jeśli to możliwe), lub ponowną radioterapię. Jednakże dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki z badania Keynote 040 wskazują, iż pembrolizumab podobnie jak niwolumab wpływa na IS wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z chemioterapią standardową. Zarówno w badaniu niwolumabu, jak i pembrolizumabu nie wykazano IS przewagi ocenianych interwencji pod względem wpływu na przeżycie bez progresji choroby. W badaniu pembrolizumabu nie wykazano ponadto IS różnic między grupami pod względem szansy uzyskania: odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej, odpowiedzi obiektywnej. Natomiast w badaniu niwolumabu po ok. 24 mies. odnotowano ok. 2,5-krotnie większą IS szansę uzyskania ORR w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach obu leków mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była kilkukrotnie dłuższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych, jest zatem zgodne z ocenianym wskazaniem. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych, jest zatem zgodne z ocenianym wskazaniem. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna

Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ oraz informacji uzupełniającej do zlecenia obejmuje podanie 6 fiolek á 4 ml oraz 12 fiolek á 10 ml leku Opdivo w dawce 240 mg w 30 min. wlewie co 14 dni (6 podań). W ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Opdivo oszacowanej na podstawie zlecenia MZ, aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 27.12.2018 roku oraz ceny oszacowanej z komunikatu DGL. Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto pembrolizumab. Zgodnie z ChPL Keytruda, pembrolizumab stosuje się w leczeniu

płatkonabłonkowego raka szyi i głowy. Należy zwrócić uwagę, że zarejestrowane wskazanie leku Keytruda jest zawężone względem wskazania Opdivo i dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej. Zalecana dawka w ww. wskazaniu to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Pembrolizumab jest dostępny w dwóch postaciach: koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 25 mg/ml w fiolce o objętości 4 ml oraz proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg. Koszt obydwu postaci w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej jest taki sam (uwzględniając cenę z Obwieszczenia MZ). Do poniższych oszacowań cenę pembrolizumabu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za miesiąc październik 2018 r. Przyjęto, iż w przypadku ubiegania się o finansowanie leku Keytruda w ramach RDTL planowany okres terapii mógłby wynosić nie więcej niż 3 miesiące terapii (4 cykle). Koszt 3-miesięcznej terapii (6 cykli) niwolumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie [redacted] netto [redacted] brutto). Przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, oraz ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie odpowiednio około 96,60 tys. zł oraz 59,33 tys. zł. Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii (4 cykle) pembrolizumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 135,20 tys. zł przyjmując ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 58,43 tys. zł przyjmując ceny wg komunikatu DGL.

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

Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego na refundację pembrolizumabu w analizowanej populacji, są wyższe od oszacowanych dla niwolumabu przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ we wnioskowanej terapii.

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

Wytyczne NCCN oraz NICE w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje (w tym dochodzi do występowania przerzutów) po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny, zalecają stosowanie niwolumabu. Ponadto wytyczne NCCN wskazują również na możliwość zastosowania najlepszej terapii wspomagającej oraz innego zarejestrowanego w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi leku – pembrolizumabu. Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto terapię paliatywną, zwaną również najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz jako komparator dodatkowy pembrolizumab, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z NPGS z ekspresją PD-L1 \geq 50%.

Uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, iż powinna dysponować wynikami badania histopatologicznego i innymi dowodami wskazującymi na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Obecna decyzja podjęta na podstawie prawdopodobieństw przyjętych przez Radę ciągnie za sobą ryzyko, iż przyjęte założenia w rzeczywistości okażą się nietrafne.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.9.2019, „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości, o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80)”, data ukończenia: 20 luty 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 52/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa
(mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów
dorosłych

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Evoltra (klofarabina), 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek niekontrolowanej proliferacji klonu zmutowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML, w tym zwłaszcza zmian molekularnych w genach FLT3 i NPM1. Wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu leczniczego Evoltra (wskazanie off-label).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Pojedyncze doniesienia naukowe opierające się na retrospektywnej analizie przypadków dotyczące pacjentów z AML z obecnością mutacji NPM1+ i FLT3+ wskazują, że chorzy z tym rozpoznaniem nie odpowiedzieli na leczenie klofarabiną (Molteni 2017). Wyniki badań dotyczących szerszej niż wnioskowana populacji wskazują na skuteczność stosowania klofarabiny w opornej na leczenie i nawrotowej AML w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, natomiast bez wpływu na przeżycie całkowite pacjentów (Faderl 2012, Roberts 2014, Molteni 2017). Badanie dotyczące skuteczności technologii alternatywnej (sorafenib – Nexavar) w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+ (Ravandi 2013) wskazuje na podobne odsetki odpowiedzi na leczenie, ale również zwiększenie przeżycia całkowitego. Zarówno polskie (PTOK) jak i europejskie



(ESMO) wytyczne z 2013 roku nie wskazywały na możliwość zastosowania klofarabiny.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Faderl 2012 wykazano wyższą całkowitą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie Clo+Ara-C w porównaniu z grupą Ara-C (98% vs 86%) i zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. (77% i 74%). Najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były gorączka neutropeniczna (47% vs 35%), hipokaliemia (18% vs 11%) i zapalenie płuc (16% vs 17%), a ostra niewydolność nerek wystąpiła u 8 pacjentów (5%) w grupie Clo+Ara-C i u żadnego pacjenta w drugiej grupie. Częstość występowania ciężkich infekcji była wyższa w grupie Clo+Ara-C (38% vs 22%), a najczęściej występującymi były: bakteriemia (7 pacjentów), sepsa (8 pacjentów), zapalenie płuc (13 pacjentów), wstrząs septyczny (6 pacjentów). Zgony z powodu AEs odnotowano u 14,3% pacjentów w grupie Clo+Ara-C i u 5,2% pacjentów w grupie Ara-C, natomiast zgony z powodu AEs powstałych w związku z leczeniem dotyczyły kolejno 6,2% i 1,9% pacjentów. W badaniu Roberts 2014 u pacjentów przyjmujących klofarabinę w monoterapii lub w terapii skojarzonej z cytarabiną śmiertelność w ciągu 30 dni od podania klofarabiny wyniosła 21% ogółem, 23% w grupie Clo+Ara C i 16% w grupie CLO. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i infekcje był wysoki (w grupie Clo+Ara-C wyniósł odpowiednio 90% i 75%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

We wnioskowanym wskazaniu dostępne dowody naukowe nie wykazują w wystarczającym stopniu przewagi korzyści związanych ze stosowaniem preparatu Evoltra nad ryzykiem działań niepożądanych. Negatywną opinię wspiera dodatkowo dostępność tańszej technologii alternatywnej (sorafenib), dostępnej w ramach RDTL.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z wytycznymi NCCN z 2019 r. w leczeniu AML z mutacją FLT3+ zalecany jest sorafenib w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną. Wniosek o refundację sorafenibu w ramach RDTL w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+ był przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. i technologia jest refundowana w trzech różnych programach lekowych dotyczących opieki onkologicznej. Koszt dwumiesięcznej terapii sorafenibem wynosi kilka razy mniej niż wnioskowany koszt terapii produktem leczniczym Evoltra.

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, nie można oszacować wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Evoltra we wnioskowanym wskazaniu.

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

Sorafenib (lek Nexavar) był oceniany w Agencji w roku 2017 w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych we wskazaniu zbieżnym z analizowanym, tj. ostra białaczka mieloblastyczna z mutacją FLT3+.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.11.2019, „Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych”, data ukończenia: 20.02.2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 53/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Perjeta (pertuzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, fiołka á 14 ml we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. W przygotowaniu opinii informacje uzyskano od 3 ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badaniem, na podstawie którego możliwe jest ocenianie efektywności klinicznej zastosowania opiniowanego leku jest APHINITY, w którym porównywano stosowanie adjuwantowej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (PERT) i standardową chemioterapią z adjuwantową terapią trastuzumabem ze standardową chemioterapią i placebo (PLC). W badaniu APHINITY w przeżyciu całkowitym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy (PERT) wykazano natomiast w zakresie zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (mierzonych zarówno wg definicji pierwszorzędowego jak i drugorzędowego punktu końcowego, odpowiednio HR 0,81 (95% CI: 0,67; 0,99) i HR 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99)) oraz w zakresie zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od choroby HR 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98) i zdarzeń związanych z odstępem między wznowami HR 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99).



W odniesieniu do oceny jakości życia, wartości średnie (oceniane przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30) były podobne pomiędzy grupami terapeutycznymi na początku badania i pozostawały stabilne podczas prowadzenia leczenia (i okresu obserwacji), z wyjątkiem czasowego klinicznie istotnego obniżenia ich wartości w momencie zakończenia terapii taksanami.

Należy dodatkowo zauważyć, że w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2018 roku znajduje się stwierdzenie, że korzyść z kojarzenia w leczeniu uzupełniającym standardowej terapii z pertuzumabem jest względnie niewielka.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu APHINITY profil bezpieczeństwa podczas okresu leczenia był podobny w obu porównywanych grupach. Różnice stwierdzono w obrębie pierwszorzędowych zdarzeń kardiologicznych, które wystąpiły u 0,7% pacjentów w grupie PERT i 0,3% w grupie PLC, natomiast drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne wystąpiły odpowiednio u 2,7% i 2,8% pacjentów.

Najczęściej występującymi (u > 5% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia ciężkości były: biegunki, anemia i neutropenia, przy czym największą bezwzględną różnicę pomiędzy porównywanymi grupami stwierdzono w odniesieniu do występowania biegunki (PERT: 9,8% vs PLC: 3,7%). Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości, najczęściej występowały biegunki (PERT: 71,2% vs PLC: 45,2%) oraz wysypki (PERT: 25,8% vs PLC: 20,3%).

Wg ChPL Perjeta najczęstszymi działaniami niepożądanymi (DN) ogółem ($\geq 30\%$) są: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty, a najczęstszymi DN stopnia 3-4 ($\geq 10\%$): neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z raportem EMA, uważa się, że stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania pertuzumabu w zarejestrowanym wskazaniu został uznany za korzystny.

W opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję, „dodanie pertuzumabu do chemioterapii i trastuzumabu nie zwiększa znamiennej większości niepożądanych działań (wyjątek – biegunka). Proporcja korzyści klinicznych wobec ryzyka powikłań jest zbliżona do leczenia z udziałem chemioterapii i trastuzumabu”.

Konkurencyjność cenowa

Uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego

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

Ze względu na brak informacji odnoszących się do liczby pacjentów, u których można byłoby zastosować ocenianą technologię lekową, wyliczenia kosztów terapii pertuzumabem przedstawiono na jednego pacjenta.

Koszty 4 cykli terapii pertuzumabem 1 pacjenta wynosi 57 834,00 PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 01.01.2019 r.

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

Technologiami alternatywnymi dla pertuzumabu mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych dla danej sytuacji klinicznej, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpoznaniu C50. Uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym przeciwko zasadności finansowania pertuzumabu w leczeniu adiuwantowym HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy jest niewielka korzyść kliniczna w stosunku do dostępnej, standardowej formy terapii.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.10.2019, „Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: leczenie adjuwantowe HER2 dodatniego raka piersi po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”, data ukończenia: 20 lutego 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Ośno Lubuskie na lata 2019-2023”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Ośno Lubuskie na lata 2019-2023”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Projekt programu odnosi się do problemu zdrowotnego, jakim jest „rehabilitacja” należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469). Planowany termin wdrożenia programu i okres jego realizacji w latach 2019-2023.

W programie wskazano populację objętą interwencjami, podając kryteria kwalifikacji. Osoby zamieszkałe na terenie gminy Ośno Lubuskie, które mają rozpoznaną chorobę przewlekłą lub zapalną układu ruchu, uraz lub chorobę obwodowego układu nerwowego oraz uzyskają skierowanie od lekarza specjalisty lub lekarza rodzinnego.

Plan rehabilitacji powinien być dostosowany do potrzeb wynikających ze stanu chorego, zakresu potrzebnej pomocy fizjoterapeutycznej, kompleksowości, wczesności i ciągłości procesu rehabilitacji, natomiast pacjenci powinni otrzymywać tyle świadczeń terapeutycznych ile „potrzebują” i są w stanie tolerować, aby przystosować, odzyskać i/lub wrócić do optymalnego osiągnięcia niezależności funkcjonowania.

Efektywna edukacja winna być prowadzona w oparciu o przygotowane przez interdyscyplinarny zespół przewodniki/protokoły edukacyjne i zdiagnozowaną wiedzę grupy docelowej, na podstawie zindywidualizowanego kompleksowego planu opieki, którego jednym z elementów jest edukacja. Skuteczna edukacja powinna być indywidualna, pogłębiona z zastosowaniem technik coachingu zdrowotnego, jak: kontakt bezpośredni, sms, chat, rozmowy telefoniczne. Zwiększenie efektywności edukacji i wpływ na zmianę postaw



zdrowotnych, wymaga interwencji wzmacniających, które w przypadku schorzeń objętych programem być prowadzone co najmniej przez pięć tygodni i zgodnie z EBM, dotyczyć udzielanej przez fizjoterapeutę, terapeutę zajęciowego informacji o anatomii, o fizjologii bólu i radzeniu sobie z bólem. Możliwości korzystania z terapii zimnem i ciepłem, ćwiczeniach fizycznych i aktywności fizycznej oraz praktyczna demonstracja ćwiczeń w warunkach domowych. Demonstracja różnych rodzajów pomocy ortopedycznych. Następnie podczas wizyty u specjalisty ortopedii, pielęgniarki i dietetyka, podanie informacji o jednostce chorobowej i aktualnych badaniach, lekach, odpowiedniej diecie. W kolejnym tygodniu włączenie terapeuty zajęciowego, który będzie realizował edukację na temat ergonomii i przekaze praktyczne instrukcje dotyczące sprzętu i pomocy technicznych. Edukacja powinna obejmować również dostarczenie wiedzy na temat operacji kończyn, demonstracji korzystania z ze sprzętu ortopedycznego. Wartościowa jest praktyczna demonstracja ćwiczeń możliwych do przeprowadzenia w warunkach domowych.

Warunkami włączenia, jest rozpoznana choroba przewlekła, zapalna układu ruchu lub uraz albo choroba obwodowego układu nerwowego.

Wskazano pięć mierników efektywności programu.

Koszt całkowity programu (2019-2020) oszacowano na 250 000 zł, koszt jednostkowy 415 zł/os. Wskazano, że w latach następnych koszt programu będzie uzależniony od środków kwalifikacji do programu. Program zostanie sfinansowany ze środków gminy Ośno Lubuskie.

Projekt realizuje priorytet: Oceniany projekt realizuje priorytet: „rehabilitacja” należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469). Projekt dotyczy sfinansowania świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. (Dz. U. z 2013 r. poz. 1522) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 9 maja 2017 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej (Dz.U. 2017, poz. 946).

Uwagi Rady:

- 1) Rada uważa, że stosowane powinny być wyłącznie metody o udowodnionej skuteczności (kinezyterapia).
- 2) Miernikiem efektu powinna być zobiektywizowana poprawa w zakresie stanu czynnościowego pacjenta, a nie sam udział w programie.
- 3) W projekcie programu zdrowotnego brak jest mierników dla 3 i 4 celu szczegółowego.
- 4) Brak zaplanowania akcji informacyjnej o programie oraz możliwości jego kontynuacji.

- 5) *Brak informacji o przygotowaniu protokołu edukacyjnego, na podstawie którego realizowana będzie interprofesjonalna edukacja.*
- 6) *Nie wskazano szczegółów dotyczących narzędzi ewaluacji efektów edukacji (pre- i post-testy).*
- 7) *Przedstawiony cel główny nie został sformułowany w pełni zgodnie z zasadą S.M.A.R.T., nie jest precyzyjny, co utrudnia pomiar efektywności.*

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.441.2.2019 „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Ośno Lubuskie na lata 2019-2023” realizowany przez: Gminę Ośno Lubuskie, data ukończenia: luty 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży” z sierpnia 2016 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 55/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób od 65 r.ż. z gminy Miedziana Góra, w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób od 65 r.ż. z gminy Miedziana Góra, w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób od 65 r.ż. z gminy Miedziana Góra, w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom” realizowany przez: Gminę Miedziana Góra.

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez gminę Miedziana Góra, zakładający przeprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom wśród osób od 65 r.ż., realizowany w latach 2019-2023. Projekt programu odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego jakim jest profilaktyka zakażeń wywołanych przez Streptococcus pneumoniae.

Opiniowany projekt realizuje następujące priorytety: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego” oraz „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii” należące do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia.

Wskazane w projekcie programu cele nie są do końca zgodne z koncepcją SMART. Należałoby również uwzględnić cele w postaci: „spadku liczby zgonów spowodowanych chorobami wywołanymi przez pneumokoki u osób ≥ 65 r.ż.” oraz „spadku liczby trwałych uszczerbków na zdrowiu po przebytych chorobach wywołanych przez pneumokoki np. niedosłuch”.

Miernik w postaci liczby osób biorących udział w działaniach edukacyjnych nie będzie miarodajny w kontekście celu dotyczącego podniesienia świadomości pacjentów na temat roli szczepień w profilaktyce chorób zakaźnych, gdyż sama



liczba spotkań czy liczba osób w nich uczestniczących, bez oceny wiedzy przed i po edukacji, nie wpływa bezpośrednio na przyswojenie informacji. Należałoby również wykorzystać miernik w postaci „zmniejszenia liczby wizyt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) z powodów związanych z rozpoznaniem infekcji pneumokokowej, np. w pierwszym, drugim roku po zaszczepieniu”.

Wnioskodawca przewidział, że 70% populacji docelowej (tj. ok. 1579 osób) otrzyma 13 walentną skoniugowaną szczepionkę. Objęcie szczepieniami przeciwko pneumokokom osób powyżej 65 r.ż. jest powszechnie zalecane.

Ocena zgłaszalności uczestników programu będzie na bieżąco monitorowana przez koordynatora. Realizatora obowiązywać będzie miesięczna sprawozdawczość. Zaplanowano analizę liczby osób kwalifikujących się do szczepienia; osób, które zakończyły szczepienie oraz osób, które nie zostały zaszczepione z powodu przeciwwskazań lekarskich.

Każdy uczestnik programu będzie miał możliwość zgłaszania pisemnych uwag do realizatora programu w zakresie jakości uzyskanych świadczeń. Ponadto wnioskodawca zaplanował wrywkowe oceny zadowolenia pacjentów poprzez udostępnioną on-line anonimową ankietę (rozsyłaną do uczestników programu) oraz kwestionariusze telefoniczne realizowane na wybranej grupie respondentów.

Ewaluacja programu będzie polegała na ocenie/obserwacji m.in.: trendów rutynowo zbieranych statystyk zapadalności na inwazyjne choroby pneumokokowe. Poza wskazanymi w programie miernikami w ocenie efektywności Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii sugeruje wykorzystanie miernika dotyczącego „zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu zapalenia płuc i zaostrzeń POChP wśród osób 65+”.

Koszty jednostkowe planowanych interwencji (koszt szczepienia i kampanii informacyjnej) wyniosą 278 zł. Koszt całkowity oszacowano na 440582 zł. Program finansowany będzie ze środków pochodzących z budżetu gminy Miedziana Góra.

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.441.3.2019 „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób od 65 r.ż. z gminy Miedziana Góra, w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom” realizowany przez: Gminę Miedziana Góra, data ukończenia: luty 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Szczepienia przeciwko pneumokokom wśród osób starszych – wspólne podstawy oceny” z grudnia 2018 r.