



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.11.2019.LAn

**Protokół nr 9/2019**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 5 marca 2019 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)**

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

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
4. Rafał Niżankowski
5. Jakub Pawlikowski
6. Rafał Suwiński
7. Janusz Szyndler

Proponowany porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia, omówienie i zatwierdzenie porządku obrad, omówienie konfliktów interesów członków Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Uzupełnienie protetyczne wsparte o implanty wraz z kontrolą pozabiegową oraz ewentualną koniecznością usunięcia implantów dla pacjentów: po leczeniu onkologicznym w obrębie twarzożaszki ICD-10: C:C00, C01, C02, C03, C04, C06, C08, C09, C10, C11, ICD9, 27.3, 27.32, 76.01, 76.011, 76.2, 76.3, 76.31, 76.311, 76.312, 76.391, 76.4; z wrodzonymi wadami twarzożaszki ICD-10: K07.0, K07.1, K07.5, Q37.0, Q37.1, Q37.8, Q37.9, Q38.6, Q67.0, Q67.4, Q75.0-Q75.9, Q87.0, ICD 9: 27.541, 27.542, 76.6, 76.69, 76.9” jako świadczenia gwarantowanego.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków TAFINLAR (dabrafenib) i MEKINIST (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku HUMIRA (adalimumab) we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew (ICD10: L40.3).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku OPDIVO (nivolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD-10 C43) po radykalnej resekcji.
6. Przygotowanie opinii nt. zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną clofarabinum we wskazaniach: histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie



indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0); ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0).

7. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:04.

Rada jednogłośnie, 7 głosami za, przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów związany z tematem dotyczącym leku Opdivo (nivolumab) i zwrócił się z prośbą o wyłączenie go z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 5. porządku obrad. Propozycję Rafała Suwińskiego Rada zatwierdziła jednogłośnie (7 osób za). Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad 2.** Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej, dot. uzupełnienia protetycznego wspartego o implanty, jako świadczenia gwarantowanego.

Na posiedzenie przybyli Andrzej Śliwczyński oraz Artur Zaczyński i nie zadeklarowali konfliktu interesów.

Propozycję stanowiska przedstawił Rafał Niżankowski.

Na posiedzenie przybył Adam Maciejczyk i nie zadeklarował konfliktu interesów.

W wyniku dyskusji, w której uczestniczyli: Andrzej Śliwczyński, Rafał Suwiński, Adam Maciejczyk, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec i Janusz Szyndler, sformułowano treść stanowiska, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 głosów za) uchwaliła stanowisko negatywne (załącznik nr 1 do protokołu).

Posiedzenie opuścił Rafał Niżankowski.

**Ad 3.** Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leków Tabinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu dot. czerniaka skóry (RDTL).

Propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński.

W wyniku dyskusji, w której uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Anna Gręziak, Rafał Suwiński, Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Jakub Pawlikowski, Andrzej Śliwczyński oraz Artur Zaczyński, sformułowano treść pozytywnej opinii. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami za, przy 2 głosach przeciw (9 osób obecnych), uchwaliła opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: łuszczyca krostkowa (RDTL).

Propozycję opinii przedstawiła Anna Cieślik.

W wyniku dyskusji, w której uczestniczyli: Andrzej Śliwczyński, Michał Myśliwiec, Anna Cieślik, Janusz Szyndler i Anna Gręziak, sformułowano treść pozytywnej opinii. Prowadzący zarządził

głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw (9 osób obecnych), uchwaliła opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: czerniak skóry (RDTL).

Propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk.

Sformułowano treść opinii, w czym udział brali: Michał Myśliwiec i Adam Maciejczyk. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami za, przy 1 głosie przeciw (9 osób obecnych, przy czym Rafał Suwiński był wyłączony z udziału w tym punkcie obrad), uchwaliła opinię pozytywną (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Propozycję opinii w sprawie substancji czynnej clofarabinum, stosowanej w histiocytozie z komórek Langerhansa oraz ostrej białaczce szpikowej, przedstawił Janusz Szyndler.

W czasie przeznaczonym na dyskusję głos zabrał Michał Myśliwiec, po czym zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (8 osób za, Adam Maciejczyk nie brał udziału w głosowaniu, z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła opinię pozytywną (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Posiedzenie zakończyło się o godzinie 12:08.

Michał Myśliwiec  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....  
(data i podpis)



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 16/2019 z dnia 5 marca 2019 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Uzupełnienie protetyczne wsparte o implanty wraz z kontrolą pozabiegową oraz ewentualną koniecznością usunięcia implantów dla pacjentów: po leczeniu onkologicznym w obrębie twarzoczaszki ICD-10: C:C00, C01, C02, C03, C04, C06, C08, C09, C10, C11, ICD9, 27.3, 27.32, 76.01, 76.011, 76.2, 76.3, 76.31, 76.311, 76.312, 76.391, 76.4; z wrodzonymi wadami twarzoczaszki ICD-10: K07.0, K07.1, K07.5, Q37.0, Q37.1, Q37.8, Q37.9, Q38.6, Q67.0, Q67.4, Q75.0-Q75.9, Q87.0, ICD 9: 27.541, 27.542, 76.6, 76.69, 76.9” jako świadczenia gwarantowanego

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Uzupełnienie protetyczne wsparte o implanty wraz z kontrolą pozabiegową oraz ewentualną koniecznością usunięcia implantów dla pacjentów: po leczeniu onkologicznym w obrębie twarzoczaszki ICD-10: C:C00, C01, C02, C03, C04, C06, C08, C09, C10, C11, ICD9, 27.3, 27.32, 76.01, 76.011, 76.2, 76.3, 76.31, 76.311, 76.312, 76.391, 76.4; z wrodzonymi wadami twarzoczaszki ICD-10: K07.0, K07.1, K07.5, Q37.0, Q37.1, Q37.8, Q37.9, Q38.6, Q67.0, Q67.4, Q75.0-Q75.9, Q87.0, ICD 9: 27.541, 27.542, 76.6, 76.69, 76.9” jako świadczenia gwarantowanego, we wnioskowanym kształcie.*

*Jednocześnie, Rada uważa za zasadne rozważenie przygotowania świadczenia w ramach programu zdrowotnego dla pacjentów po 3-letnim przeżyciu bez nawrotów od zakończenia leczenia radykalnego.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Nowotwory złośliwe części twarzowej czaszki - wargi, jamy ustnej i gardła są zróżnicowane, ale rak płaskonabłonkowy stanowi 90% rozpoznań. Najgorsze rokowanie dotyczy pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie kwalifikują się do leczenia radykalnego – ich 5-letnie przeżycie nie przekracza 5%.*

*Operacje chirurgiczne stanowiące jedną z podstawowych metod radykalnego leczenia nowotworów czasem uniemożliwiają skuteczne leczenie protetyczne*



przy pomocy refundowanych protez osiadających. Podobnie radioterapia prowadzi do zmian utrudniających stosowanie protez osiadających. Alternatywą pozostaje leczenie protetyczne w oparciu o implanty. Czynniki, które znacznie pogarszają skuteczność protezowania opartego na implantach to:

- palenie papierosów, zła higiena jamy ustnej i brak motywacji do jej utrzymania,
- w przypadku przyjmowania bisfosfonianów dożylnie umieszczenie implantów w kości może prowadzić do zależnej od tego leku martwicy kości,
- radioterapia daje zmiany w kościach zmniejszające szanse na długotrwały efekt protetyczny.

Szacuje się liczbę takich pacjentów na około 1000.

Wady wrodzone pod postacią rozszczepu wargi lub podniebienia dotyczą rocznie ok. 180 pacjentów, a wady języka, jamy ustnej i gardła ok. 25. Zasadniczym sposobem postępowania jest leczenie chirurgiczne, które u wielu chorych pozwala na pełną korektę wady. W przypadku braków uzębienia wynikających z wad wrodzonych długotrwały okres braku żucia prowadzi do znacznych zaników kości uniemożliwiających dokonanie wszczepu.

#### Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 badań pierwotnych dotyczących stosowania leczenia protetycznego u pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz 1 przewodnik po implantologii dla stomatologów. Wszystkie osiem badań było niskiej jakości – bez randomizacji i bez zaślepienia, przez co istnieje wysokie ryzyko stronniczości wniosków dotyczących skuteczności.

Jednak nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z trwałym kalectwem, czy zgonem) zastosowanie implantów może stanowić opcję terapeutyczną w przypadkach, gdy nie można zastosować innych metod protezowania stomatologicznego.

#### Problem ekonomiczny

Proponowana cena to suma cen dwóch uzupełnień protetycznych – na szczękę oraz na żuchwę, wraz z implantami – 2 na żuchwę i 4 na szczękę (zgodnie ze wskazaniami konsultanta krajowego w dziedzinie chirurgii stomatologicznej).

Do obliczenia możliwej do uzyskania ceny świadczenia na podstawie przeglądu cen przyjęto najniższe z wartości tj. 3 000 zł za protezę żuchwową (opartą na dwóch implantach) i 4 000 zł za protezę szczękową (opartą na 4 implantach) oraz 1 200 zł za wszczepienie jednego implantu. Kwota 14 200 zł obejmuje zarówno uzupełnienie protetyczne szczęki i żuchwy włącznie z wszczepem implantów. Koszt usunięcia implantu powinien obciążać stronę wykonującą świadczenie i być rozliczany w ramach ustalonego ryczałtu na świadczenie.

*Odrębne finansowanie efektów niepożądanych nie sprzyja poprawie jakości wykonywanych świadczeń.*

*Z perspektywy płatnika koszty te mogłyby być uwzględnione przy wycenie procedur i powinny stanowić koszty udzielanych rękojmi (nie finansowane osobno). Na rynku prywatnym takie rozwiązania są proponowane (załącznik strona 163 Raportu).*

*Oszacowanie kosztów użyteczności obarczone jest tak dużą niepewnością, iż nie mogą one stanowić zasadniczej przesłanki dla decyzji kwalifikującej świadczenie. Istnieje grupa chorych, którzy są w szczególnie trudnej sytuacji z uwagi na liczne braki w uzębieniu (powyżej 20 wg. WHO) i niemożność zastosowania protezy akrylowej, co wiąże się z pogorszeniem jakości ich życia o ok -7%.*

#### *Główne argumenty decyzji*

*W odniesieniu do pacjentów onkologicznych protezowanych przy użyciu implantów stomatologicznych odnaleziono badania wskazujące na korzystne efektu takiego postępowania.*

*Protezowanie z wykorzystaniem implantów jest czasochłonne i bardzo kosztochłonne. Z założenia implanty powinny służyć pacjentowi przez wiele lat. Z tego powodu istotnym elementem optymalnego wykorzystania tej technologii jest kwalifikacja chorych:*

- o potencjalnie dłuższym okresie przeżycia, a więc pacjentów poddawanych leczeniu radykalnemu, którzy przeżyli 3 lata bez wznowy (od zakończenia leczenia),*
- samodzielnie wykonujących wszystkie niezbędne zabiegi higieniczne w obrębie jamy ustnej,*
- nie przyjmujących dożylnie bisfosfonianów.*

*Wobec faktu, iż protezowanie implantologiczne pacjentów onkologicznych, w szczególności po radioterapii w obrębie głowy i szyi wymaga dużego doświadczenia oraz często podejścia wielodyscyplinarnego Rada stoi na stanowisku, iż do jego wykonywania powinny być wybrane nieliczne, głównie akademickie ośrodki. Taka koncentracja sprzyjać będzie wyższej jakości – lepszym efektom z uwagi na wolumen wykonywanych świadczeń. Będzie też sprzyjać możliwości obniżenia ceny jednostkowej dzięki efektowi skali. Niedogodnością centralizacji dla pacjentów jest większa odległość do miejsca wykonywania świadczeń, co może być czynnikiem utrudniającym skorzystanie. W tym jednak przypadku zdaniem Rady jakość świadczeń powinna być traktowana priorytetowo ze względu na stopień komplikacji i niezbędne kompetencje całego zespołu leczącego. Dlatego, wymogi w odniesieniu do świadczeniodawców mogących udzielać tych świadczeń należy odpowiednio sformułować dla wykonawców programu zdrowotnego.*

**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.430.14.2018 „Uzupełnienie protetyczne wsparte o implanty wraz z kontrolą pozabiegową oraz ewentualną koniecznością usunięcia implantów”, Data ukończenia: 28.02.2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 56/2019 z dnia 5 marca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).*

#### Uzasadnienie

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

*Dane kliniczne i opinie ekspertów wskazują, że rokowanie dotyczące przeżycia chorych na czerniaki stopnia III jest poważne. Okres 5-10 lat, w zależności od podgrupy, przeżywa 30-70% chorych. Nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30 do 80%. Konsekwencją nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym mogą być przerzuty odległe i zgon.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Skuteczność kliniczną stosowania dabrafenibu z trametynibem (w porównaniu z placebo) u chorych na czerniaka złośliwego w III stopniu zaawansowania, po radykalnej resekcji, oceniano w badaniu klinicznym III fazy – COMBI-AD (Long 2017). Terapia dabrafenibem z trametynibem skutkowała wydłużeniem przeżycia całkowitego, w porównaniu z placebo (HR=0,57; p=0,0006), jednakże ze względu na przyjęcie przez badaczy granicy istotności statystycznej na poziomie  $p < 0,000119$ , wynik nie uzyskał istotności statystycznej. W powyższym badaniu współczynnik przeżycia całkowitego w grupie DAB + TRA wyniósł 97% po 1 roku, 91% po 2 latach oraz 86% po 3 latach, natomiast w grupie przyjmujących PLC współczynnik ten wyniósł odpowiednio 94%, 83% i 77%. Wykazano też przewagę terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nad placebo pod względem poprawy przeżycia bez nawrotu*





choroby (RFS; HR=0,49; 95%CI: 0,40; 0,59), oraz poprawy przeżycia bez przerzutów odległych (DMFS, HR=0,53; 95%CI: 0,42; 0,67).

#### Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię skojarzoną dabrafenib z trametynibem należy gorączka, zmęczenie, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka (raportowane u > 30% pacjentów). Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu terapii uzupełniającej dabrafenibem z trametynibem było ok. 3,5-krotnie wyższe (HR=3,50;  $p < 0,0001$ ) niż w przypadku placebo.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Według EMA leczenie adiuwantowe czerniaka w stadium III dabrafenibem z trametynibem prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby, jak również do zwiększenia odsetka wyleczeń. Wyniki te są wspierane korzystnym trendem obserwowanym dla przeżyć całkowitych, wynikami drugorzędowych punktów końcowych i spójnymi wynikami analiz w podgrupach. Pomimo stosunkowo wysokiego odsetka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dabrafenibem z trametynibem można uznać, że korzyści zdrowotne z zastosowania takiego skojarzenia przewyższają ryzyko stosowania.

#### Konkurencyjność cenowa

Za komparatory dla stosowania skojarzenia dabrafenibu z trametynibem w leczeniu chorych na czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600, w stopniu zaawansowania III, po radykalnej resekcji można uznać nivolumab i pembrolizumab. Oba te leki nie są jednak obecnie finansowane w omawianym wskazaniu. Zgodnie z ChPL Opdivo zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka, po całkowitej resekcji wynosi 3 mg/kg m.c. podawane dożylnie co 2 tygodnie. Zgodnie z ChPL Keytruda zalecana dawka pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III, po całkowitej resekcji wynosi 200 mg co 3 tygodnie. Koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej Mekinist i Tafinlar dla 1 pacjenta znacząco zależy od tego, czy przyjąć cenę ze zlecenia Ministra Zdrowia, Obwieszczenia Ministra Zdrowia czy też komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej. Podobnie, koszt 3-miesięcznej terapii pooperacyjnej z zastosowaniem nivolumabu lub pembrolizumabu zależy od tego, czy przyjąć cenę ze zlecenia Ministra Zdrowia, Obwieszczenia Ministra Zdrowia czy też komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej. 3-miesięczny leczenia każdym z omawianych preparatów jest bardzo wysoki i niezależnie od przyjętych założeń czy też wyboru leków przekracza [REDAKTOWANE]. Należy zwrócić uwagę na to, że zalecany czas leczenia adjuwantowego wynosi w przypadku dabrafenibu i trametynibu 1 rok. Szczegółowe porównania kosztów 3-miesięcznej terapii omawianymi lekami zawiera raport AOTMiT.

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

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii skojarzonej Mekinist + Tafinlar dla płatnika publicznego w zależności od wielkości populacji (od 300 do 350 pacjentów) i w zależności od tego czy przyjęto ceny ze zlecenia Ministra Zdrowia, Obwieszczenia Ministra Zdrowia czy też komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej waha się od około [REDAKTOWANE]. Finansowanie leku w omawianym wskazaniu wiązałoby się, zatem ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika.

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

W najnowszych wytycznych klinicznych NCCN i NICE poza terapią adjuwantową dabrafenibem i trametynibem, u pacjentów z czerniakiem stopnia III, po całkowitej resekcji rekomendowana jest terapia wspomagająca z zastosowaniem niwolumabu lub pembrolizumabu. Leki te nie są finansowane w tym wskazaniu w Polsce. Stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III, po radykalnej resekcji, jest rekomendowane (na równi ze stosowaniem dabrafenibu z trametynibem) przez wytyczne kliniczne (NICE, NCCN, ESMO, stanowisko polskich ekspertów). Brak jest badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu z trametynibem vs. niwolumab lub pembrolizumab. Wyniki metaanaliz sieciowych (Koruth 2019 i Toor 2019) wykazały (przy założeniu stałej wartości HR) zbliżoną skuteczność pod względem redukcji ryzyka nawrotu choroby dla porównania trzech omawianych metod leczenia. Brak danych dotyczących OS (przeżycia całkowitego) z badań niwolumabu i pembrolizumabu uniemożliwił porównanie terapii w zakresie tego punktu końcowego. Jednocześnie, niwolumab wykazał bardziej korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z pembrolizumabem oraz dabrafenibem i trametynibem.

Uwaga Rady

Zdaniem Rady, właściwą docelową formą finansowania takiego leczenia powinien być Program Lekowy, precyzujący kryteria kwalifikacji, wyłączenia i monitorowania skuteczności leczenia, jak też uwzględniający stosowny instrument dzielenia ryzyka.

**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.422.12.2019, „Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)”, data ukończenia: 27 lutego 2019 r.

## 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 57/2019 z dnia 5 marca 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Humira (adalimumab) we wskazaniu:  
łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3), pod warunkiem wcześniejszego nieskutecznego leczenia lub przeciwwskazań do zastosowania innych inhibitorów TNF alfa.*

### **Uzasadnienie**

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (ang. palmoplantar pustulosis – PPP) to jedna z rzadziej spotykanych postaci łuszczycy. Kobiety stanowią około 90% wszystkich pacjentów z PPP. Choroba typowo rozpoczyna się w piątej bądź w szóstej dekadzie życia. Na ogół nie obserwuje się zmian u dzieci. Podobnie jak w łuszczycy, czynnikami wyzwalającymi mogą być infekcje, a w mniejszym stopniu stres. Rola przewlekłych ognisk zapalnych jest kontrowersyjna, gdyż ich usunięcie nie zawsze wpływa na przebieg choroby. Niektórzy autorzy uważają jednak, że ogniskowe infekcje (gardła, zatok, zębów) są podstawowym czynnikiem wyzwalającym lub zaostrzającym zmiany. Charakterystyczny dla PPP wydaje się związek z paleniem papierosów. Według opinii ekspertów, przebieg choroby jest trudny do przewidzenia. PPP jest chorobą przewlekłą, nawrotową, wymagającą przewlekłej terapii.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Lekami drugiego rzutu w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp pozostają leki biologiczne, w tym alefacept, adalimumab, etanercept i infliksymab, które wykazują porównywalną skuteczność. Autorzy zwracają również uwagę na doniesienia dotyczące skuteczności terapii złożonej z antagonistów TNF $\alpha$  i metotreksatu. Dostępne są opisy przypadków wskazujące na skuteczność jednoczesnego stosowania etanerceptu, acytretyny i miejscowych glikokortykosteroidów.*



### Bezpieczeństwo stosowania

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujące działania niepożądane to: zakażenia bakteryjne i wirusowe dróg oddechowych, w tym zapalenia: dolnych i górnych dróg oddechowych, płuc, zatok i gardła, leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, podwyższenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Humira. Tym samym, dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

### Konkurencyjność cenowa

Oszacowania kosztu adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ, Komunikatu DGL za styczeń-listopad 2018 r. oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Przyjęto dawkowanie leków zgodne z tym stosowanym w łuszczycy u osób dorosłych. Za autorami analizy ekonomicznej przedstawionej w raporcie HTA do zlecenia nr 56/2017 AOTMiT BIP\*\* założono, iż masa ciała pacjenta wynosi 70 kg.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, populacja docelowa mogłaby liczyć 15-20 pacjentów rocznie. Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku”.

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

W wytycznych MBNPF 2012, adalimumab jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w leczeniu systemowym drugiego rzutu PPP, obok alefaceptu, etanerceptu i infliksymabu. W pozostałych wytycznych nie wymienia się adalimumabu jako opcji terapeutycznej w leczeniu PPP. Jako komparatory wybrano etanercept oraz infliksymab. Są one wskazywane, obok adalimumabu, jako terapie systemowe drugiego rzutu, stosowane w leczeniu PPP w pracy MBNPF 2012. Etanercept jest zalecany w rekomendacjach CDA 2016 (w przypadku odpornej PPP, jako trzecia linia leczenia) oraz w wytycznych AEDV z 2014 roku. Należy zaznaczyć, iż substancje te, podobnie jak adalimumab, nie są refundowane w omawianym wskazaniu. Brak jest też badań

*bezpośrednio porównujących adalimumab z infliksymabem oraz z etanerceptem.*

*Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.*

**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.422.13.2019, „Humira (adalimumab) we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew (ICD-10: L40.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”, data ukończenia: 27 lutego 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości  
nr 58/2019 z dnia 5 marca 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak  
w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (ICD-10 C43),  
leczenie uzupełniające**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), leczenie uzupełniające.*

### **Uzasadnienie**

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

*W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. W przygotowaniu opinii informacje uzyskano od 2 ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.*

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*Nie odnaleziono badań odnoszących się do porównania ocenianej interwencji (niwolumab) z podstawowym komparatorem jakim jest obserwacja/brak aktywnego leczenia (placebo). Odnaleziono natomiast aktualny raport NICE 2019 opublikowany w lutym br., który zawiera porównanie pośrednie niwolumabu z obserwacją, poprzez wspólny komparator, jakim jest ipilimumab. Uwzględniony w niniejszym opracowaniu raport NICE uwzględnia najbardziej aktualne dane z badań CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab – badanie rejestracyjne) oraz CA184-029 (ipilimumab vs placebo). W oparciu o przeprowadzone porównania pośrednie niwolumab wykazał przewagę w RFS i DMFS nad placebo.*

*W ocenie eksperta, ankietowanego przez Agencję, zastosowanie niwolumabu w tej grupie pacjentów „jest terapią poprawiającą odsetek wyleczeń chorych i zmniejszającą istotnie nawroty. Poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza*





zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka) i przeżycia całkowite (pośrednio poprzez porównanie z ipilimumabem). Szacowany odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (cure rate) wynosi w tym przypadku około 20%”.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Próba kliniczna CheckMate 238 wykazała, że niwolumab był ogólnie dobrze tolerowany. Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, potwierdzili, że tak było również w praktyce klinicznej. Zastosowanie niwolumabu, podobnie jak każda immunoterapia, wpływa na funkcję układu immunologicznego i u około 10-20% pacjentów prowadzi do nieodwracalnych zaburzeń endokrynologicznych, w szczególności zapalenia tarczycy. Niektórzy chorzy, po całkowitej resekcji w stadium III, nie doświadczają nawrotu choroby. W przypadku osób z mniejszym ryzykiem nawrotu, konieczna jest staranna ocena i dyskusja na temat ryzyka i potencjalnych korzyści ze stosowania niwolumabu jako adiuwantu. Chociaż ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w skutek stosowania niwolumabu jako adiuwantu jest niewielkie, to zdarzenia te mogą wystąpić u części pacjentów, którzy nie doświadczyliby nawrotu podczas rutynowej obserwacji, tym samym terapia naraża ich na długotrwałe, nieodwracalne skutki uboczne. Z uwagi na powyższe, ważna jest staranna ocena potencjalnych korzyści z leczenia.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję, „proporcja korzyści i ryzyka uzasadnia stosowanie immunoterapii niwolumabem w przedmiotowym wskazaniu.”.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszty 3 miesięcznej terapii adjuwantowej lekiem Opdivo, dla pacjenta o masie ciała wynoszącej 80 kg, wynoszą około [REDACTED] lek Keytruda (75 tys. PLN) i leków Mekinist+Tafinlar (92 tys. PLN).

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

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt terapii adjuwantowej niwolumabem może wynieść od około 27,66 mln PLN (400 pacjentów rocznie) do około 34,57 mln PLN (500 pacjentów rocznie) dla 3-miesięcznej terapii oraz od około 106,68 mln PLN do około 133,35 mln PLN dla rocznej terapii.

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

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy

wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako technologię alternatywną przyjęto obserwację / brak aktywnego leczenia (placebo). Wybór ten zgodny jest z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję.

#### Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku Opdivo (niwolumab) w czerniaku skóry, w III stopniu zaawansowania, po radykalnej resekcji, jest jego skuteczność. Terapia poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka).

#### Uwaga Rady

Zdaniem Rady, właściwą docelową formą finansowania takiego leczenia powinien być Program Lekowy, precyzujący kryteria kwalifikacji, wyłączenia i monitorowania skuteczności leczenia, jak też uwzględniający stosowny instrument dzielenia ryzyka.

#### **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.422.14.2019, „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające”, data ukończenia: 27 lutego 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 59/2019 z dnia 5 marca 2019 roku  
w sprawie substancji czynnej clofarabinum we wskazaniach  
pozarejestacyjnych: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych  
u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi  
z niedoborami odporności**

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynną clofarabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych:*

- *histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0);*
- *ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0).*

### **Uzasadnienie**

*Dostępne są słabej jakości dowody naukowe, wskazujące na efektywność klofarabiny zarówno w histiocytozie z komórek Langerhansa, jak też w leczeniu ratunkowym ostrej białaczki szpikowej (AML) u dzieci. W wyniku wyszukiwania, nie zidentyfikowano nowych wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania klofarabiny we wnioskowanych wskazaniach, które pojawiły się od czasu wydania poprzedniej opinii Rady Przejrzystości.*

*Zidentyfikowano dwa badania niskiej jakości dotyczące zastosowania klofarabiny u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (Messinger, 2017 i Grain, 2016). W badaniu Messinger 2017, stosowanie leku u pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub całkowitej z niepełną regeneracją hematologiczną u 29% pacjentów, zaś u 12% uzyskano odpowiedź częściową. 60 miesięczny OS wyniósł 24%, przy medianie przeżycia 3,2 miesiące (95% CI 0-8,7 miesiąca).*

*W badaniu Grain 2016, raportowano wyniki leczenia skojarzonego klofarabiną i cytarabiną, przygotowującego do alloprzczepienia szpiku, u dwóch pacjentów w wieku 9 i 15 lat z opornym pierwszym nawrotem AML. U pierwszego pacjenta stwierdzono brak odpowiedzi i progresję choroby*



po 33 dniach od przeszczepienia. U drugiego pacjenta uzyskano odpowiedź całkowitą, jednakże w 54 miesiącu od przeszczepienia doszło do wznowy.

Według dostępnych rekomendacji, klofarabinę wymienia się jako terapię ratunkową w leczeniu nawrotu białaczki szpikowej odpornej na leczenie u pacjentów pediatrycznych (Creutzig 2013; PTAC 2012). Podobnie, w rekomendacji dotyczącej leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, klofarabina wymieniana jest jako jeden z leków stosowanych w tym wskazaniu (Girschikofsky 2013).

Podsumowując, zidentyfikowane od ostatniego raportu badania nie zmieniają wcześniejszej opinii Rady. W związku z powyższym Rada podtrzymuje pozytywną opinię w zakresie refundacji klofarabiny we wnioskowanych wskazaniach.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego „Klofarabina we wskazaniach innych niż określone w ChPL”, raport nr: OT.4321.7.2019, data ukończenia: 22 lutego 2018 r.