



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.12.2019.MKZ

Protokół nr 10/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 11 marca 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. Dorota Kilańska
3. Michał Myśliwiec
4. Dariusz Struski
5. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
6. Janusz Szyndler
7. Dariusz Tereszowski-Kamiński
8. Artur Zaczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Anna Cieślik

Proponowany porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia, omówienie i zatwierdzenie porządku obrad, omówienie konfliktów interesów członków Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Erbitux (cetuximabum) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z stosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10 C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Trisenox (arsenic trioxide) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu (ICD-10: C50.9).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).



6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Vigil, Provigil, Modafinil, Modafinil-Neuraxpharm, ModalerT (modafinilum) we wskazaniu: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.
7. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia współfinansowanych przez UE w ramach EFS:
 - 1) „Pilotażowy program profilaktyki chorób odkleszczowych”,
 - 2) „Program edukacyjno-profilaktyczny w zakresie próchnicy zębów dla młodzieży [2019-2023]”,
 - 3) „Ogólnopolski program profilaktyki uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży i młodych dorosłych”.
8. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Szczepienia profilaktyczne przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego HPV realizowane w Gminie Miejskiej Pruszcz Gdański”.
9. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:01.

Rada jednogłośnie, 8 głosami za, przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Erbitux (wniosek refundacyjny) w raku płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi.

W trakcie prezentacji na posiedzenie przybył Tomasz Pasierski i nie zadeklarował konfliktu interesów.

Propozycję stanowiska przedstawił Michał Myśliwiec.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (9 głosów za) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Ten punkt Rada rozpoczęła od wprowadzenia do tematu przez Artura Zaczyńskiego, po czym analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Trisenox (RDTL) w ostrej białaczce promielocytowej.

Propozycję opinii przedstawił Artur Zaczyński.

W dyskusji i formułowaniu treści opinii uczestniczyli: Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler, Anna Gręziak i Artur Zaczyński, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (9 głosów za), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Xgeva (RDTL) w raku piersi w fazie rozsiewu.

Propozycję opinii przedstawił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

W wyniku dyskusji, w której głos zabrali: Tomasz Pasierski, Piotr Szymański i Michał Myśliwiec, sformułowano treść opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw (9 osób obecnych), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Keytruda (RDTL) w leczeniu uzupełniającym czerniaka.

Propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (9 osób za), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących produktów leczniczych: Vigil, Provigil, Modafinil, Modafinil-Neuraxpharm, Modalert (import docelowy) we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

Propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

W wyniku dyskusji, w której uczestniczyli: Dariusz Struski, Janusz Szyndler, Piotr Szymański, Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec i Anna Gręziak, sformułowano treść opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 7 głosami za, przy 1 głosie przeciw (8 osób obecnych), uchwaliła pozytywną (dla dwóch z pięciu opiniowanych wskazań) opinię (załącznik nr 5 do protokołu). Dariusz Tereszowski-Kamiński nie brał udziału w głosowaniu, ze względu na chwilową nieobecność na sali.

Ad 7. 1) Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia z zakresu profilaktyki chorób odkleszczowych.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski i Dorota Kilańska, a propozycję opinii przedstawił Tomasz Pasierski.

W wyniku dalszej części dyskusji, w której uczestniczyli: Dariusz Struski, Janusz Szyndler, Dorota Kilańska, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski oraz Anna Gręziak, sformułowano treść opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw (9 osób obecnych), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 7. 2) Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia z zakresu próchnicy.

Propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak.

Wobec braku innych głosów, sformułowano treść opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (9 osób za), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 7. 3) Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia z zakresu profilaktyki uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych.

Propozycję opinii przedstawiła Dorota Kilańska.

Wobec braku innych głosów, sformułowano treść opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw (9 osób obecnych), uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących programu polityki zdrowotnej z zakresu szczepień profilaktycznych przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego.

Propozycję opinii przedstawił Dariusz Struski.

Wobec braku innych głosów, sformułowano treść opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (8 osób za), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu). Tomasz Pasierski nie brał udziału w głosowaniu, ze względu na chwilową nieobecność na sali.

Ad 9. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 13:26.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 62/2019 z dnia 11 marca 2019 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
lek Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające
czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%. Zlecenie dotyczy III stadium choroby, w którym występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (poddawanych resekcji w trakcie leczenia radykalnego).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do chwili sporządzenia niniejszego raportu nie opublikowano wyników badania Keynote-054, dotyczących przeżycia całkowitego u chorych w III stadium choroby. W oparciu o obiecujący wpływ pembrolizumabu na przeżycie wolne od nawrotu (RFS), można przypuszczać, że lek może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Dopóki dane dotyczące przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-054 nie zostaną przedstawione, nie można jednak potwierdzić korzyści ze stosowania pembrolizumabu w tym zakresie.

Najnowsze wytyczne kliniczne zalecają w terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomii u dorosłych zastosowanie m.in. pembrolizumabu. Lek otrzymał w tym wskazaniu dopuszczenie do obrotu.



Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Keynote-054 nie zidentyfikowano nowych toksycznych działań leku. Z powodu zapalenia mięśni związanego z leczeniem w grupie pembrolizumabu zmarł jeden chory.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA (ang. European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków) na etapie rejestracji jako pozytywna, dla wszystkich wskazań rejestracyjnych leku Keytruda, w tym w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.

Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii jest zbliżony do leczenia niwolumabem.

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

W przypadku zastosowania leku u szacowanej na około 450 osób populacji chorych koszt terapii trzymiesięcznej będzie znaczący i wyniesie kilkadziesiąt milionów złotych. Należy jednak odnotować, że w badaniu Keynote-054, wskazującym na skuteczność terapii, lek stosowano przez około rok, co znacząco może wpłynąć na wzrost obciążenia płatnika publicznego, przekraczającego istotnie kwotę stu milionów złotych. Brytyjska Agencja NICE zaakceptowała stosowanie leku jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement.

W przypadku przyjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku należy zapewnić środki finansowe na kontynuację terapii przez około 1 rok.

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

W leczeniu czerniaka skóry III stopnia po całkowitej resekcji najnowsze wytyczne międzynarodowe poza pembrolizumabem zalecają stosowanie niwolumabu lub terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem, u pacjentów z mutacją BRAF V600.

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.422.15.2019, „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43)”, data ukończenia: 6 marca 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 18/2019 z dnia 11 marca 2019 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil, Provigil, Modafinil, Modafinil-Neuraxpharm, Modalert (modafinilum) we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Vigil, Provigil, Modafinil, Modafinil-Neuraxpharm, Modalert (modafinilum), we wskazaniach: narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, natomiast za niezasadne we wskazaniach: hipersomnia, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających substancję czynną modafinilum: Vigil (modafinilum), tabl. 100 mg; Provigil (modafinilum), tabl. 100 mg, Modafinil (modafinilum); tabl. 200 mg, Modafinil-Neuraxpharm (modafinilum), tabl. 100 mg; Modalert (modafinil), tabl. 200 mg we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny.

Produkt leczniczy Vigil, zawierający modafinil, był przedmiotem oceny Agencji w latach 2008 i 2010, we wskazaniu narkolepsja i hipersomnia idiopatyczna – w obu przypadkach rekomendacja Rady Konsultacyjnej była negatywna.

Dowody naukowe

Dostępne dane naukowe wskazują, że modafinil jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu narkolepsji. W opublikowanej metaanalizie dotyczącej leczenia narkolepsji (Lehert 2018), w której uwzględniono 9 badań RCT porównujące modafinil z placebo w terapii narkolepsji wykazano, że modafinil stosowany w dawkach od 200 do 400 mg na dobę, przez okres od 4 do 16



tygodni, przynosi poprawę w zakresie senności mierzonej przy pomocy Skali Senności Epworth (średnia różnica: -2,37 (95%CI: -3,41; -1,32), $p < 0,001$). Ponadto, modafinil wykazywał istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie testu utrzymania czuwania ($p < 0,001$) oraz nadmiernej senności w ciągu dnia, EDS ($p < 0,001$). Wyniki dotyczące katapleksji towarzyszącej narkolepsji są mniej jednoznaczne. Według przeglądu Lehert 2018 metaanaliza badań RCT nie wykazała wpływu leczenia modafinilem na objawy katapleksji. Z kolei wg przeglądu Kallweit 2017, do którego włączano także dowody naukowe niższej jakości, u pacjentów przyjmujących modafinil obserwowano pewną poprawę łagodnej katapleksji (związaną z poprawą EDS).

W przeglądzie systematycznym Sowa 2016, dotyczącym hipersomnii idiopatycznej i zaburzeń związanych z nadmierną sennością, na podstawie 2 badań RCT (porównujących modafinil z placebo) wykazano, że modafinil redukuje nadmierną senność w ciągu dnia (EDS) w hipersomnii idiopatycznej (Sowa 2016). Również w przypadku pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym wyniki metaanalizy (Kuan 2016) w grupie przyjmującej modafinil w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazały statystycznie istotną poprawę w zakresie senności mierzonej przy pomocy Skali Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS): średnia ważona różnica (WMD): -2,96 (95% CI: -3,73; -2,19).

Należy zauważyć, że w 2011 roku EMA dokonała oceny bezpieczeństwa i skuteczności modafinilu. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania leków zawierających modafinil przewyższają ryzyko, jedynie w leczeniu narkolepsji. W przypadku obturacyjnego bezdechu sennego (także u pacjentów z nadmierną sennością pomimo właściwego stosowania aparatu utrzymującego stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), zaburzeń snu związanych z pracą zmianową i idiopatycznej hipersomnii CHMP uznał, że dane dotyczące skuteczności są niewystarczające a co za tym idzie stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych, zarówno polskich jak i zagranicznych, modafinil zalecany jest jako pierwsza linia leczenia nadmiernej senności dziennej i narkolepsji. Modafinil zalecany jest u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym w przypadku utrzymującej się nadmiernej senności dziennej pomimo skutecznego leczenia CPAP, oraz u których nie zidentyfikowano innej przyczyny nadmiernej senności.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne 3 agencji: francuskiej HAS, australijskiej PBAC oraz nowozelandzkiej PTAC – wszystkie instytucje wydały pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji modafinilu w leczeniu narkolepsji, jednak w przypadku HAS z zastrzeżeniem o wstrzymaniu

rekomendacji dla modafinilu we wszystkich pozostałych wskazaniach (w związku z decyzją EMA).

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii oraz Prezesa Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem stwierdzono, że modafinil jest użyteczną technologią we wnioskowanych wskazaniach.

Według autorów odnalezionych przeglądów systematycznych terapia modafinilem była generalnie dobrze tolerowana zarówno w przypadku narkolepsji (Kallweit 2017, Lehert 2017), hipersomnii (Sowa 2016), jak i obturacyjnego bezdechu sennego (Kuan 2016). Wyniki metaanalizy badań RCT wskazują na zrównoważony profil bezpieczeństwa i skuteczności w narkolepsji (Lehert 2018). Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów z narkolepsją obejmowały ból głowy, nudności, nerwowość/niepokój, bezsenność (Kallweit 2017), podobnie u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (Kuan 2016).

Natomiast w opinii EMA zwraca się uwagę na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych obejmujących: zagrażające życiu reakcje skórne, myśli samobójcze, depresje, epizody psychotyczne, podwyższone ciśnienie tętnicze jak również zaburzenia rytmu serca.

Problem ekonomiczny

Produkty lecznicze zawierające modafinil były sprowadzane w ramach importu docelowego. W latach 2016-2019 łącznie sprowadzono 951 opakowań produktów leczniczych zawierających modafinil.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministra Zdrowia oszacowano, że średnia cena 1 opakowania ważona liczbą opakowań, sprowadzonego w latach 2016-2019 wyniosła 580,18 zł. Według opinii ekspertów populacja osób chorych z narkolepsją i hipersomnią leczonych modafinilem może wynieść około 1 tys. osób rocznie. Z kolei populacja osób z obturacyjnym bezdechem sennym wynosi więcej niż 1 mln osób, z czego 4-5%, tj. 40-50 tys. osób, może być leczonych modafinilem.

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta wynosi ok. 14 tys. zł, natomiast w zależności od sprowadzanego w ramach importu docelowego produktu leczniczego może wynieść od około 4 tys. zł do ponad 16 tys. Średni roczny koszt leczenia wszystkich pacjentów, kwalifikujących się do leczenia modafinilem (zgodnie z opinią eksperta) może wynieść od ok. 12,4 mln zł (888 pacjentów) do ok. 16,5 mln zł (1180 pacjentów). Należy jednak zauważyć, że z procedury umożliwiającej refundację modafinilu w ramach importu docelowego, w latach 2016-2019 skorzystało każdego roku średnio 14 pacjentów, a koszty refundacji dla takiej grupy pacjentów wynoszą średnio ok. 180 tys. zł rocznie.

Główne argumenty decyzji

Modafinil jest zaliczany do leków pierwszej linii w leczeniu narkolepsji. Jego skuteczność potwierdzają dostępne dane pochodzące z randomizowanych badań. Jest lekiem rekomendowanym zarówno w wytycznych klinicznych, jak i refundacyjnych. Analiza przeprowadzona przez EMA potwierdziła jego użyteczność w leczeniu narkolepsji a jednocześnie uznano, że dane dotyczące skuteczności są niewystarczające, aby przeważać nad ryzykiem, a stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako niekorzystny.

W związku z powyższym Rada rekomenduje finansowanie produktów zawierających modafinil w leczeniu narkolepsji i niefinansowanie w pozostałych wnioskowanych wskazaniach.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raport nr: OT.4311.1.2019 „Modafinilum we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny”. Data ukończenia: 7 marca 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 63/2019 z dnia 11 marca 2019 roku o projekcie programu „Pilotażowy program profilaktyki chorób odkleszczowych” Ministra Zdrowia

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Pilotażowy program profilaktyki chorób odkleszczowych” Ministra Zdrowia, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Borelioza stanowi w Polsce poważny problem epidemiologiczny. Dane epidemiologiczne gromadzone od połowy lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, wskazują na stały i znaczny wzrost zapadalności na boreliozę w kolejnych latach obserwacji. Wzrost zachorowań dotyczy całej populacji, nie tylko osób z grup ryzyka. Zachorowania występują na obszarze całego kraju.

Program skierowany będzie do osób w wieku aktywności zawodowej, w szczególności zamieszkujących regiony częstego występowania kleszczy i wykonujących zawody, które sprzyjają podwyższonemu ryzyku kontaktu z tymi pasożytami, a także osoby podejmujące aktywność fizyczną poza domem. Wnioskodawca wskazał, że w 2017 r. 2,382 mln ludzi zatrudnionych było w rolnictwie, leśnictwie, łowiectwie i rybołówstwie. Następnie zakładając, że 21,9% osób (w wieku 15-69 lat) podejmuje aktywność fizyczną poza domem (na podstawie danych Ministerstwa Sportu i Turystyki) określił, że 6,174 mln osób (30,575 mln - 2,382 mln x 21,9%) dodatkowo jest narażona na kontakt z kleszczami. Zdaniem wnioskodawcy populacja docelowa może więc liczyć co najmniej 8,5 mln osób. W części projektu programu dot. budżetu wskazano, że 17 019 osób będzie mogło wziąć udział w programie (poniżej 1% populacji docelowej). W ramach programu planuje się przeprowadzenie następujących interwencji:

- działania edukacyjne (kampania edukacyjno-informacyjna, szkolenia dla lekarzy POZ),*
- oparte o wytyczne postępowanie diagnostyczne (wizyta kwalifikująca w ramach POZ, badania diagnostyczne testem ELISA w klasie IgM oraz w klasie IgG, badania diagnostyczne testem Western blot w klasie IgM*



lub w klasie IgG, wizyta kontrolna w ramach POZ, wizyta w ramach AOS, wizyta kontrolna w ramach AOS.

Okres realizacji programu to lata 2019-2023. Całkowity koszt realizacji programu oszacowano na 5 000 000 zł. Budżet zostanie rozdzielony na: 2,5% – działania z zakresu edukacji dla lekarzy POZ; 2% – działania z zakresu monitorowania i ewaluacji programu. Łączna kwota przeznaczona na świadczenia medyczne to 3 499 957 zł. Koszty pośrednie programu określono na 20%. Jest to wartość niezgodna z zaleceniami dla projektu o wskazanej przez wnioskodawcę wartości kosztów bezpośrednich, wynoszącej ok 3,5 miliona złotych. Program będzie współfinansowany ze środków europejskich.

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.440.1.2019 „Pilotażowy program profilaktyki chorób odkleszczowych” realizowany przez: Ministra Zdrowia, Warszawa, marzec 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu profilaktyki i wczesnej diagnostyki boreliozy oraz innych chorób odkleszczowych – wspólne podstawy oceny” z listopada 2016 r.



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 64/2019 z dnia 11 marca 2019 roku

o projekcie programu „Program edukacyjno-profilaktyczny w zakresie próchnicy zębów dla młodzieży [2019-2023]” Ministra Zdrowia

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program edukacyjno-profilaktyczny w zakresie próchnicy zębów dla młodzieży [2019-2023]” Ministra Zdrowia, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez Ministra Zdrowia w zakresie profilaktyki stomatologicznej, zakładający przeprowadzenie warsztatów edukacyjnych oraz badań stomatologicznych z instruktążem higieny jamy ustnej wśród osób w wieku 15 - 19 lat (uczniów szkół ponadpodstawowych).

Projekt wpisuje się w priorytet: „tworzenie warunków sprzyjających utrzymaniu i poprawie zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania”, wymieniony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469). Prowadzenie zintegrowanej, skojarzonej profilaktyki próchnicy zębów, w tym organizacja bezpłatnej opieki stomatologicznej (profilaktycznej i leczenia) dla dzieci i młodzieży, stanowi też czwarty cel operacyjny Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016-2023.

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie szkoleń dla osób odpowiedzialnych za realizację działań edukacyjnych, organizację warsztatów edukacyjnych dla młodzieży oraz wykonanie badań stomatologicznych wraz z instruktążem higieny jamy ustnej.

Program będzie skierowany w pierwszej kolejności do młodzieży wchodzącej po zakończeniu szkoły na rynek pracy (uczniów szkół branżowych, techników i szkół specjalnych przysposabiających do pracy) oraz do osób zamieszkujących obszary wiejskie lub miasta do 20 tys. osób.

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego w 2017 r. w Polsce mieszkało ok. 1 866 tys. osób w wieku 15 - 19 lat. Planowane jest objęcie programem 60 tys. osób (3,2% populacji docelowej). Dla 75% uczestników zakończenie udziału w programie nastąpi po odbyciu zajęć edukacyjnych.



Pozostałe 25 procent (ok. 15 tys.) zakończy udział w programie po badaniu stomatologicznym i otrzymaniu planu leczenia

Badania stomatologiczne będą zaproponowane w pierwszej kolejności osobom zamieszkującym tereny wiejskie oraz miasta do 20 tys. osób, gdzie utrudniony jest dostęp do opieki stomatologicznej. O zakwalifikowaniu na badanie stomatologiczne będzie decydować kolejność zgłoszeń.

Zajęcia edukacyjne realizowane będą w 20-25 osobowych grupach, w czasie ok. 60 min., zgodnie z wcześniej ułożonym scenariuszem.

Osoby prowadzące warsztaty to lekarz dentysta, specjaliści w dziedzinie promocji zdrowia i edukacji zdrowotnej, pielęgniarki, higienistki stomatologiczne, absolwenci studiów o kierunku zdrowie publiczne, dietetyk.

Warsztaty będą poprzedzone krótką ankietą badającą poziom wiedzy uczestników. Podobna ankieta będzie przeprowadzona również na koniec warsztatów.

Tematyka zajęć ma obejmować zasady i sposoby higieny jamy ustnej, znaczenie systematycznych wizyt u lekarza dentysty, zasady zdrowego żywienia, zdrowego stylu życia, które wpływają na ograniczenie ryzyka próchnicy. W ramach warsztatów zaleca się przekazanie materiałów promocyjno-edukacyjnych np. past z fluorem czy nici dentystycznych.

Działania edukacyjne w profilaktyce są zgodne z wytycznymi klinicznymi m.in.: European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD) 2009, American Dental Association Council on Scientific Affairs (ADA) 2002-2009, New Zealand Guidelines Group (NZGG) 2009, SIGN 2000-2005, Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego.

Realizatorzy programu zostaną wyłonieni w ramach ogłoszonego naboru wniosków o dofinansowanie projektu. Wnioski będą mogły składać m.in. uczelnie medyczne, instytuty badawcze uczestniczące w systemie ochrony zdrowia oraz podmioty lecznicze posiadające umowę z NFZ na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie stomatologiczne.

W celu dotarcia do grupy docelowej, realizatorzy będą zobowiązani do nawiązania współpracy ze szkołami ponadpodstawowymi, podmiotami leczniczymi oraz indywidualnymi praktykami lekarskimi posiadającymi umowę z NFZ na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna albo leczenie stomatologiczne. Powinni również podjąć działania rekrutacyjne dostosowane do grupy docelowej, tj. osób młodych, np. poprzez stworzenie odpowiedniego profilu w mediach społecznościowych.

W przeciągu 3 lat powinni współpracować z co najmniej 40 podmiotami leczniczymi/praktykami lekarskimi. W ramach programu zostanie powołana Rada Monitorowania, do której ma być oddelegowany co najmniej jeden przedstawiciel każdego z realizatorów programu.

Planowane koszty całkowite programu oszacowano na 5 000 000 zł. Źródło finansowania działań, to środki Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój.

Wnioskodawca przedstawił budżet programu w podziale na trzy lata (2020 r. – 2 000 000 zł, 2021 r. – 1 500 000 zł, 2022 r. – 1 500 000 zł). Strona tytułowa projektu wskazuje jednak, że okres realizacji programu to lata 2019-2023 (pięć lat).

W projekcie przedstawiono poszczególne pozycje kosztowe, składające się na całkowity budżet projektu: wynajem sali – 120 000 zł, wynagrodzenie za prowadzenie szkoleń – 900 000 zł, zestawy edukacyjne – 720 000 zł, materiały do warsztatów – 1 500 000 zł, koszty badań – 600 000 zł, koszty pośrednie przy organizacji warsztatów i badań np. koszty dojazdu – 120 000 zł, opracowanie materiałów, strona internetowa, szkolenia dla prowadzących warsztaty – 400 000 zł oraz koszty pośrednie projektu – 800 000 zł.

Koszt jednego zestawu edukacyjnego będzie wynosił 12 zł, zaś koszt badania stomatologicznego – 40 zł. W treści projektu nie sprecyzowano, co składa się na koszt jednostkowy pozycji zestaw edukacyjny oraz materiały do warsztatów. W projekcie niezgodnie z wytycznymi obliczona została kwota kosztów pośrednich, która powinna wynosić nie więcej niż 15% kosztów bezpośrednich.

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.440.2.2019 „Program edukacyjno-profilaktyczny w zakresie próchnicy zębów dla młodzieży” realizowany przez: Ministra Zdrowia, Warszawa, marzec 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy profilaktyki próchnicy u dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny” z listopada 2017 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 65/2019 z dnia 11 marca 2019 roku
o projekcie programu „Ogólnopolski program profilaktyki uzależnień
od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży
i młodych dorosłych” Ministra Zdrowia**

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Ogólnopolski program profilaktyki uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży i młodych dorosłych”.

Uzasadnienie

Projekt programu wpisuje się w następujący priorytet zdrowotny: „ograniczenie następstw zdrowotnych spowodowanych stosowaniem substancji psychoaktywnych lub uzależnieniem od tych substancji, zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych” należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

Zakładany cel główny programu to ograniczenie używania alkoholu i innych substancji psychoaktywnych i związanych z tym szkód zdrowotnych i społecznych. Planowana populacja to osoby w wieku 15-26 r.ż., w tym populacja studentów (działania edukacyjne, prowadzenie testów przesiewowych/krótkiej interwencji) – 31-40 tys. os. (testy); ok. 6-7 tys. os. (krótkie interwencje); personel POZ (lekarze, pielęgniarki, edukatorzy zdrowia) oraz szpitali (szkolenia) – ok. 8 000 os.

Program budzi liczne zastrzeżenia, wskazane w raporcie AOTMiT, w tym między innymi:

- 1. Cel główny programu nie został właściwie doprecyzowany.*
- 2. Przyjęte mierniki skuteczności programu częściowo odnoszą się do celów i planowanych interwencji.*
- 3. Wnioskodawca nie określił, czy wyniki będą odnoszone do np. ogólnej populacji czy też do miejsc, gdzie program nie będzie prowadzony.*
- 4. Kryteria kwalifikacji między innymi nie uwzględniają różnic związanych z wiekiem odbiorców programu.*



5. Wskazując możliwość wypełniania testów z wykorzystaniem narzędzi IT, nie podano zasad ich dystrybucji i wypełniania, np. z wykorzystaniem IKP.
 6. W projekcie zaznaczono, że „nie ma na chwilę obecną dostępnych testów dla populacji dzieci i młodzieży (do 18 r.ż.) uwzględniających łącznie zarówno problematykę alkoholu, jak i innych substancji psychoaktywnych”, tymczasem wytyczne wskazują za zasadne stosowanie testów S2BI, BSTAD w celu wykrywania spożywania alkoholu, zażywania narkotyków oraz palenia tytoniu. Wytyczne WHO 2010 wskazują na zasadne użycie testu ASISST.
 7. Wnioskodawca zaznaczył, że zaplanował przeprowadzenie 31 tys. testów przesiewowych oraz ok. 6-7 tys. krótkich interwencji. Ze względu na brak określenia rodzajów poszczególnych interwencji i ich zakresów nie jest możliwe stwierdzenie czy wskazane szacunki są możliwe do osiągnięcia w ramach programu.
 8. Występuje niespójność w zakresie liczby wizyt kontrolnych, dotyczących krótkich interwencji.
 9. Wskazane koszty jednostkowe związane z prowadzeniem testów przesiewowych oraz krótkiej interwencji są, w ocenie eksperta klinicznego, przeszacowane.
 10. Przyjęcie jednolitego kosztu jednostkowego przypadającego na jedną osobę może być błędnym założeniem ze względu na niejednorodną populację biorącą udział w programie, a tym samym różny zakres świadczeń.
 11. W programie nie określono łącznej wysokości kosztów bezpośrednich i pośrednich.
 12. Działania proponowane w ramach ocenianego programu Ministra Zdrowia są w znacznym stopniu zbieżne z interwencjami realizowanymi w ramach narodowego programu profilaktyki i rozwiązywania problemów alkoholowych, a także wyrobów tytoniowych dlatego zasadne jest wskazanie mechanizmów pozwalających na unikanie podwójnego finansowania.
- Inne uwagi Rady: Rada wskazuje na zasadność wykorzystania istniejących już przewodników do opieki rekomendowanych do wdrożenia w pielęgniarstwie, np. „Engaging Clients Who Use Substances” (RNAO).

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.440.3.2019 „Ogólnopolski program profilaktyki uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży i młodych dorosłych” realizowany przez: Ministra Zdrowia, Warszawa, marzec 2019 oraz aneksów do raportów szczegółowych: „Programy Profilaktyki i Rozwiązywania Problemów

Alkoholowych – wspólne podstawy oceny” z marca 2012 r.; „Profilaktyka i zmniejszenie rozpowszechnienia palenia tytoniu wśród dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny” z maja 2012 r. oraz „Profilaktyka i terapia uzależnień od narkotyków– wspólne podstawy oceny” z sierpnia 2011 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 11 marca 2019 roku o projekcie programu „Szczepienia profilaktyczne przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego HPV realizowane w Gminie Miejskiej Pruszcz Gdański”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Szczepienia profilaktyczne przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego HPV” realizowane w Gminie Miejskiej Pruszcz Gdański, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Program dotyczy epidemiologicznie istotnego, dobrze znanego i opracowanego problemu zdrowotnego, jakim są powikłania przewlekłego zakażenia HPV. Program szczepienia przeciwko HPV jest znanym i przewidywanym w swoich efektach działaniem prozdrowotnym. W ciągu 10 lat badań zauważono spadek zmian przednowotworowych (CIN, VIN, VaIN) od 70% do 90%. Uważa się, że dane te powinny przenieść się na wyniki epidemiologiczne wszystkich HPV zależnych nowotworów.

Oceniany projekt wpisuje się w następujące priorytety: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” oraz „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, należących do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469). Dobór populacji docelowej do szczepień (dziewczęta i chłopcy w wieku 13 lat) zgodny z wytycznymi oraz z opiniami ekspertów. Dobór preparatu szczepionkowego (preparat 9-walentny zawierający 7 wysokoonkogennych typów wirusa) i sposobu dawkowania, jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego, z opiniami ekspertów oraz z rekomendacjami. Eliminacja zakażeń HPV jest możliwa, jeśli osiągnie się wyszczepialność na poziomie 80%, zarówno u dziewcząt, jak i chłopców, i jeśli zostanie utrzymana wysoka skuteczność szczepionki p/HPV.

Wybór realizatora nastąpić ma w drodze konkursu ofert, a w odniesieniu do wymagań wobec personelu, sprzętu i pomieszczeń powołano się



na obowiązujące akty prawne w tym zakresie. Szczepienia przeciwko HPV są realizowane w Pruszczu Gdańskim nieprzerwanie od 2010 r wypełniając tym samym zalecenia ekspertów klinicznych o zasadności realizacji wieloletnich programów szczepień dla uzyskania maksymalnych efektów epidemiologicznych.

Wśród uwag zawartych w Raporcie AOTMiT należy odnotować między innymi, że: cel główny został zdefiniowany zbyt ogólnie i nieprecyzyjnie jako zwiększenie odporności przeciwko zakażeniu HPV; cele szczegółowe wskazane w projekcie nie są w pełni zgodne z koncepcją SMART oraz nie mają przypisanych planowanych wartości, które można byłoby odnieść do wyników uzyskanych po zakończeniu programu; nie sprecyzowano sposobu realizacji i zakresu zaplanowanych działań edukacyjnych; nie wskazano pełnej struktury kosztów w obrębie realizacji budżetu tymczasem zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, budżety programów szczepień przeciwko HPV powinny obejmować również koszty organizacyjne (w tym m.in. koszty kampanii informacyjnej, projektu i przygotowania materiałów akcydensowych, raportowania/monitorowania działań oraz ewaluacji programu a także koszty administracyjno-biurowe).

Występujące uchybienia w opisie programu szczepień są możliwe do skorygowania i nie powinny istotnie wpłynąć na skuteczność przeprowadzonych działań od strony medycznej. Doświadczenie wnioskodawcy rokuje właściwe przeprowadzenie programu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.4.2019 „Szczepienia profilaktyczne przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego HPV realizowane w Gminie Miejskiej Pruszcz Gdański” realizowany przez: Gminę Pruszcz Gdański, Warszawa, marzec 2019 oraz aneksu do raportów szczegółowych: Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) – wspólne podstawy oceny” z grudnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 17/2019 z dnia 11 marca 2019 roku

w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 fiol. à 20 ml, kod EAN: 5909990035922,*
- *Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 fiol. à 100 ml, kod EAN: 5909990035946,*

w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje przedstawionej propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i wskazuje na konieczność obniżenia kosztów terapii.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa. Ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania. Obecnie realizowany jest program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”. Cetuksymab ma być



stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.

Dowody naukowe

Cetuksymab (Erbix) jest przeciwciałem przeciwko receptorowi EGFR, hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczynienia oraz przerzutów. Proponowane zastosowanie leku jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy wnioskodawcy włączono 1 randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie EXTREME, opisane w 3 publikacjach. Badanie to oceniało skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu, w porównaniu do wskazanego powyżej schematu w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, a więc w populacji szerszej, niż zdefiniowana przez wnioskowany program lekowy.

W subpopulacji określonej zapisami wnioskowanego programu lekowego (wyodrębnionej przez wnioskodawcę) [REDACTED]

Skuteczność praktyczną cetuksymabu potwierdzono w 7 retrospektywnych badaniach obserwacyjnych. Działania niepożądane leku są akceptowalne.

Problem ekonomiczny

Leczenie z zastosowaniem cetuksymabu jest droższe i skuteczniejsze od leczenia wyłącznie chemioterapią. Wartość ICUR z uwzględnieniem proponowanego RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Zgodnie z analizą wrażliwości przedstawioną przez wnioskodawcę, przyjęcie minimalnych wartości użyteczności powoduje dalszy istotny wzrost ICUR.

Wydatki płatnika publicznego na Erbitux (w wariancie bez RSS) wyniosą około 10,93 mln zł (od 7,79 mln zł do 14,07 mln zł) i 16,36 mln zł (od 11,66 mln zł do 21,07 mln zł) odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, natomiast w przypadku [REDACTED]

Główne argumenty decyzji

Randomizowane badanie wykazało skuteczność cetuksymabu w omawianym wskazaniu. Wartość ICUR z uwzględnieniem proponowanego RSS znajduje się powyżej progu opłacalności. Koszt leku nie przekracza przyjętego progu opłacalności.

Zidentyfikowane wytyczne (europejskie EHNS-ESMO-ESTRO 2010, amerykańskie NCCN 2018 i hiszpańskie SEOM 2017) zalecają stosowanie cetuksymabu w połączeniu ze związkami platyny i 5-fluorouracyłem w I linii leczenia chorych w dobrym stanie, szczególnie gdy obecne są przerzuty odległe. Pozytywną opinię wydał też NICE (2017).

Cetuksymab jest refundowany w 21 na 31 krajów UE i EFTA, w tym w 6 krajach o PKB podobnym do Polski.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.43.2018 „Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”. Data ukończenia: 26 luty 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 60/2019 z dnia 11 marca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku TRISENOX (arsenic trioxide) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględny przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku TRISENOX (arsenic trioxide) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach I linii leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględny przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Trisenox (trójtlenek arsenu), roztwór, ampułka á 10 mg/10 ml, 10 amp., EAN: 5909990016433 we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględny przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin.

Uwagi Rady Przejrzystości

Wskazanie, które podlega ocenie nie zostało zawężone o obligatoryjny warunek posiadania przez chorego translokacji i/lub obecności genu. W zleceniu Ministra Zdrowia nie doprecyzowano też wieku pacjenta. W opinii Rady przyjęto, że przez wzgląd na fakt, iż jest to osoba z nowotworem piersi w wywiadzie, jest to z bardzo dużym prawdopodobieństwem osoba dorosła. Trisenox jest refundowany ze środków publicznych u dzieci i dorosłych we wskazaniu: „ostra białaczka promielocytowa charakteryzująca się translokacją t (15; 17) i (lub) obecnością genu PML/RARalfa (załącznik C.65.B. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia). W opinii założono, że oceniany lek będzie stosowany u pacjenta zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) (tj. będzie to osoba dorosła



z translokacją i/lub obecnością genu) oraz, że jest to przypadek nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według Ministra Zdrowia oceniany przez Agencję lek ma być przeznaczony do stosowania w ramach I linii leczenia w terapii skojarzonej z ATRA (kwasem all-trans-retynowym) – pacjentka z powodu wcześniejszego leczenia raka piersi wykorzystwała maksymalną dopuszczalną dawkę antracyklin. Lek Trisenox podlegał wcześniejszej ocenie Agencji (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) i otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji oraz jest refundowany w II linii leczenia u dorosłych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono żadnych nowych, poza opisanymi w AWA nr OT.4352.1.2017, badań skuteczności klinicznej odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Należy podkreślić, że ograniczeniem wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań włączonych do opracowania jest fakt, iż nie jest pewne, czy oceniane wskazanie w pełni odpowiada populacji z badań włączonych do przeglądu, jako, że wskazanie, które podlega ocenie nie zostało zawężone o obligatoryjny warunek posiadania przez chorego translokacji i/lub obecności zmutowanego genu oraz nie jest pewne, czy dotyczy pacjenta z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową. Trisenox jest refundowany ze środków publicznych u dzieci w I linii leczenia we wskazaniu: „ostra białaczka promielocytowa (pacjenci poniżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t (15; 17) i (lub) obecnością genu PML/RARalfa” (załącznik C.65.B. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia), zatem na potrzeby opinii Rady uznano, że nie jest to dziecko.

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL związane z leczeniem działania niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC występowały u 37% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji ds. Leków uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Trisenox przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. Początkowo lek Trisenox zarejestrowano w wyjątkowych okolicznościach, gdyż ze względu na to, że choroba występuje rzadko, w chwili rejestracji informacje na temat leku były ograniczone. Wyjątkowe okoliczności wygasły w dniu 10 sierpnia 2010 r.

Konkurencyjność cenowa

Nie istnieje inna technologia do porównania niż najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

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

Wskazaną w AWA liczebność populacji ok. 35 osób należy w niniejszym raporcie traktować jako wariant maksymalny (w AWA jako prawdopodobny), jako że rozważany przypadek dotyczy pacjentki, u której wystąpiły przeciwwskazania do stosowania antracyklin. Prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi, w zależności od przyjętych założeń od 23,10 mln zł do [REDACTED]

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

Nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych polskich, europejskich lub o zasięgu światowym, dotyczących leczenia pacjentów z ostrą białaczką promielocytową, zgodnie z którymi komparatorem dla schematu arsenik + kwas all-trans-retynowy w indukcji remisji jest schemat kwas all-trans-retynowy + antracykliny. Tym samym, przy istnieniu bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania antracyklin w ostrej białaczce promielocytowej obecnie nie ma możliwości aktywnego leczenia w fazie indukcji remisji innego niż stosowanie ocenianego schematu.

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.422.17.2019, „Trisenox (trójtlenek arsenu) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w ramach leczenia indukującego remisję u pacjenta z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin”, data ukończenia: 6 marca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Teva B.V.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: Teva B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 61/2019 z dnia 11 marca 2019 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
lek Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu –
przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), pod warunkiem przeciwwskazań do stosowania bifosfonianów i przewidywanym czasem przeżycia co najmniej 3 miesiące.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Celem jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva (denosumab) roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 120 mg we wskazaniu: leczenie raka piersi w fazie rozsiewu - przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. U około 0,5% kobiet z nowotworem złośliwym sutka przerzuty do kości zostają stwierdzone w chwili rozpoznania, natomiast u około 4,7% pacjentek rozpoznanie przerzutów do kości następuje w ciągu pięciu lat.

W przebiegu m.in. przerzutów raka piersi do kości, dochodzi do stopniowej demineralizacji tkanki kostnej. Proces ten jest spowodowany wzrostem aktywności i liczby osteoklastów. U pacjentów z przerzutami raka piersi do kości zachodzą zmiany osteolityczne.

Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne” (SRE, ang. skeletal-related events).

W opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia obejmują: niezdolność



do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu piśmiennictwa odnaleziono: 4 przeglądy systematyczne (O’Carrigan 2017, Ford 2013a, Ford 2013b, Hutton 2013) oraz 3 retrospektywne kohortowe badania oceniające skuteczność praktyczną (Moos 2018, Henry 2018, Cortellini 2018 – typ IIIE według klasyfikacji AOTMiT). Odnaleziono również 1 publikację opisującą bezpieczeństwo z przedłużenia dwóch RCT (ang. randomized controlled trial).

W trzech przeglądach systematycznych wykazano, że denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym istotnie statystycznie opóźnił wystąpienie pierwszego SRE (ang. skeletal-related events).

Wnioskowana technologia medyczna poprawiała jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

Bezpieczeństwo stosowania

W komunikatach URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) z 2014 r. i 2015 r. wskazano na ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy oraz hipokalcemii podczas leczenia produktem Xgeva. Natomiast, w komunikacie URPL z 2018 r. zwrócono uwagę na częstsze występowanie nowych pierwotnych nowotworów złośliwych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Xgeva w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym (skumulowana częstość występowania nowych pierwotnych nowotworów złośliwych w ciągu 1 roku, odpowiednio: 1,1% vs 0,6%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xgeva został zarejestrowany do stosowania m.in. w zapobieganiu powikłaniom kostnym u osób dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości.

EMA (ang. European Medicines Agency) w swoim ostatnim raporcie oceniającym produkt Xgeva wskazała, że do korzyści związanych z jego stosowaniem należy opóźnienie wystąpienia zdarzeń kostnych, natomiast jego ryzyko polega na występowaniu ciężkich działań niepożądanych, hipokalcemii czy martwicy kości żuchwy.

Zgodnie z raportem EMA uznano, że korzyści (związane z opóźnieniem wystąpienia zdarzeń kostnych) przewyższają ryzyko wynikające z zastosowania produktu Xgeva u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi z zajęciem kości [AR EMA 2018].

Konkurencyjność cenowa

Brak jest alternatywnego leczenia dla wnioskowanej populacji.

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

Liczebność populacji objętej leczeniem to ok. 200-300 osób. W zleceniu Ministra Zdrowia wskazano, iż planowany okres terapii denosumabem wynosi 3 miesiące.

Koszt terapii denosumabem populacji docelowej (200-300 pacjentów) wyniósłby:

dla terapii 3-miesięcznej: ██████████ zł (wg zlecenia Ministra Zdrowia), 1,11 mln – 1,67 mln zł (wg obwieszczenia Ministra Zdrowia), 1,07 mln – 1,61 mln zł (wg komunikatu NFZ);

dla terapii rocznej: ██████████ zł (wg zlecenia Ministra Zdrowia), 4,81 mln – 7,22 mln zł (wg obwieszczenia Ministra Zdrowia), 4,64 mln – 6,96 mln zł (wg komunikatu NFZ).

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

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla denosumabu mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpoznaniu rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty raka piersi na obszar kośćca.

Spośród wskazanych w wytycznych cząsteczek, które można stosować w leczeniu przerzutów raka piersi do kości, aktualnie jedynie kwas klodronowy nie jest w Polsce refundowany. Należy zwrócić uwagę, iż jest on jednym z leków z grupy bisfosfanianów i ma identyczny mechanizm działania jak refundowane preparaty kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego.

W związku z powyższym uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione dowody kliniczne, rekomendacje ekspertów, relatywnie niski koszt technologii lekowej oraz skuteczność kliniczną, Rada pozytywnie opiniuje zasadność finansowania denosumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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.422.16.2019, „Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”, data ukończenia: 6 marca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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