



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.26.2019.MKZ

**Protokół nr 24/2019**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 24 czerwca 2019 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)**

Posiedzenie otworzył Wiceprzewodniczący Rady, Michał Myśliwiec, o godzinie 10:10.

Członkowie Rady Przejrzystości obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (posiedzenie pełnego składu, wymagane kworum 14 osób):

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Barbara Jaworska-Łuczak
4. Dorota Kilańska
5. Adam Maciejczyk
6. Tomasz Młynarski
7. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie w zakresie 1-3 pkt. porządku obrad
8. Tomasz Pasierski
9. Jakub Pawlikowski
10. Tomasz Romańczyk
11. Dariusz Struski
12. Rafał Suwiński
13. Piotr Szymański
14. Janusz Szyndler
15. Dariusz Treszkowski-Kamiński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady.
2. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Qarziba (dinutuksymab beta) w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD 10: C47.9 – M9500/3)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopagum) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD10 D61)”.



5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa..
7. Przygotowanie opinii w sprawie oceny propozycji kompleksowych zmian o charakterze systemowym w organizacji diagnostyki nowotworów jelita grubego wraz z proponowaną organizacją leczenia w tym zakresie.
8. Przygotowanie opinii w sprawie oceny wystarczalności zakresu zgromadzonych materiałów analitycznych do wydania stanowiska dotyczącego zmiany technologii medycznych w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej.
9. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej-krioterapii mieszkańców Gminy Dębowa Łąka przynależących do Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Dębowej Łące w 2019 roku”.
10. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną donepezilum we wskazaniu: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona.
11. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rivastigminum we wskazaniu: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona.
12. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną quetiapinum we wskazaniu: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem.
13. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
14. Zakończenie posiedzenia.

#### **Przebieg posiedzenia:**

**Ad 1.** Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w zakresie podmiotu odpowiedzialnego dla leku Xtandi. Rada jednogłośnie (14 głosów „za”, Rafał Suwiński wstrzymał się od głosowania) wyłączyła Rafała Suwińskiego z udziału w pracach Rady w zakresie pkt. 6 porządku obrad.

Żaden z pozostałych członków nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad 2.** Rafał Suwiński wniósł o uwzględnienie w porządku obrad dyskusji nad zasadnością zwoływania posiedzeń Rady w pełnym składzie w celu omawiania tematów z zakresu rehabilitacji leczniczej, z uwagi na trudności uzyskania kworum w okresie letnim.

Rada jednogłośnie (15 głosów „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad, uwzględniający wniosek Rafała Suwińskiego.

**Ad 3.** Analityk Agencji przedstawił streszczenie raportu dotyczącego leku Qarziba (dinutuksymab beta) w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (wniosek refundacyjny).

W trakcie prezentacji, na posiedzenie przybyli Andrzej Śliwczyński oraz Rafał Niżankowski, którzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.

Michał Myśliwiec przekazał prowadzenie posiedzenia Przewodniczącemu Rady, Rafałowi Niżankowskiemu.

Propozycję stanowiska Rady omówił Piotr Szymański.

W trakcie omawiania propozycji stanowiska Rady, na posiedzenie przybył Artur Zaczyński, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

W ramach dyskusji Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Piotr Szymański, Andrzej Śliwczyński, Adam Maciejczyk oraz Rafał Suwiński zmodyfikowali treść zaproponowanego stanowiska.

Następnie analityk odniósł się do uwag wnioskodawcy do analizy weryfikacyjnej dla przedmiotowego leku, przesłanych do Agencji w dniu posiedzenia.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 16 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (18 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 4.** Tytułem wstępu, Tomasz Pasierski zabrał głos w sprawie leku Revolade (eltrombopagum) w leczeniu chorych na ciężką anemię aplastyczną (wniosek refundacyjny). Jego zdaniem, pozytywna opinia o refundacji przedmiotowego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, obliguje do tego, aby Rada również wydała pozytywne stanowisko w przypadku oceny wniosku o objęcie refundacją tego leku w ramach programu lekowego.

W ramach wstępnej dyskusji, w której uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski i Andrzej Śliwczyński, podkreślono, iż w przypadku oceny wniosku o objęcie powyższego leku refundacją, Rada nie powinna sugerować się pozytywną opinią, wydaną w odniesieniu do ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Lek dostępny w tym trybie jest stosowany dla pojedynczych, konkretnych pacjentów, u których wyczerpane zostały wszystkie pozostałe refundowane opcje terapeutyczne. Obecnie Rada rozpatruje jego stosowanie w szerszej populacji chorych, w określonych warunkach ujętych w opisie programu lekowego.

Następnie analityk Agencji przedstawił kluczowe informacje i wnioski z raportu, a propozycję stanowiska Rady omówił Tomasz Pasierski.

W ramach dyskusji Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Rafał Suwiński, Janusz Szyndler, Andrzej Śliwczyński, Michał Myśliwiec oraz Piotr Szymański sformułowali finalną wersję stanowiska Rady, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (18 głosami „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie leku Nexavar (sorafenib) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w raku rdzeniastym tarczycy, a propozycję opinii Rady omówił Adam Maciejczyk.

Rafał Niżankowski i Michał Myśliwiec dokonali korekty zaproponowanej treści, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 17 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (18 osób obecnych), uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji przedstawił materiały analityczne w sprawie leku Xtandi (enzalutamid) stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w raku gruczołu krokowego, a propozycję opinii omówił Rafał Niżankowski.

Podczas dyskusji Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Tomasz Romańczyk i Andrzej Śliwczyński zmodyfikowali treść zaproponowanej opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (17 głosów „za”, Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie propozycji kompleksowych zmian o charakterze systemowym w organizacji diagnostyki nowotworów jelita grubego wraz z proponowaną organizacją leczenia w tym zakresie.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Rafał Niżankowski, Andrzej Śliwczyński, Adam Maciejczyk oraz Rafał Suwiński.

Propozycję opinii Rady przedstawił Dariusz Struski.

W trakcie dyskusji Tomasz Romańczyk, Adam Maciejczyk, Rafał Niżankowski, Jakub Pawlikowski, Dariusz Struski, Janusz Szyndler, Rafał Suwiński, Andrzej Śliwczyński, Anna Gręziak, Dorota Kilańska, Piotr Szymański oraz Michał Myśliwiec uzupełnili treść zaproponowanej opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 15 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (18 osób obecnych), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 8.** Analityk Agencji podsumował informacje w sprawie wystarczalności zakresu zgromadzonych materiałów analitycznych do wydania stanowiska dotyczącego zmiany technologii medycznych w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej.

W trakcie prezentacji, posiedzenie opuścił Adam Maciejczyk.

Propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

W ramach dyskusji Dorota Kilańska, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski, Andrzej Śliwczyński oraz Michał Myśliwiec zmodyfikowali treść zaproponowanej opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (17 głosów „za”), uchwaliła pozytywną - warunkową opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 9.** Analityk Agencji przedstawił kluczowe informacje z raportu w sprawie programu polityki zdrowotnej gminy Dębowa Łąka z zakresu rehabilitacji leczniczej-krioterapii, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (17 głosów „za”), uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 10.** Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej donepezilum, omówił Andrzej Śliwczyński.

W związku z brakiem innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (17 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 11.** Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej rivastigminum, omówił Artur Zaczyński.

W związku z brakiem innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (17 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 12.** Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej quetiapinum, przedstawił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

W związku z brakiem innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (17 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

**Ad 13.** Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie w dniu 22 lipca 2019 r.

**Ad 14.** Rada przedyskutowała kwestię związaną z omawianiem tematów z zakresu rehabilitacji leczniczej – nie zmieniono dotychczasowej uchwały Rady o konieczności obradowania w pełnym składzie.

Wyczerpawszy wszystkie punkty porządku obrad, prowadzący zakończył posiedzenie Rady o godzinie 16:10.

Michał Myśliwiec

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Rafał Niżankowski

Przewodniczący Rady Przejrzystości

.....  
(data i podpis)

.....  
(data i podpis)



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 50/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny leku Qarziba (dinutuksymab beta) w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4,5 mg, 1 fiol., 1 ml, kod EAN: 5060146291736, w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem przyjęcia instrumentu dzielenia ryzyka, opartego o efekt terapii mierzony i rozliczany w okresie nie dłuższym niż 2 lata.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Nerwiak zarodkowy to jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych wieku dziecięcego. Rocznie stwierdza się około 6-11 zachorowań w przeliczeniu na 1 mln dzieci, przy czym około połowa guzów występuje przed 2 r.ż. Pierwotna lokalizacja guza w obrębie głowy i szyi, jak i jego występowanie w okresie niemowlęcym, są czynnikami dobrego rokowania determinującymi możliwość pełnego wyleczenia ponad 80% pacjentów, nawet pomimo obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Rokowanie u dzieci z uogólnioną postacią nerwiaka zarodkowego, u dzieci starszych oraz w przypadkach wznowy jest złe.*

*Qarziba ma status leku sierocego i wskazany jest do leczenia nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez. W opinii nr 40/2018 z dnia 15 marca 2018 roku, w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Rada uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku*



*Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta), we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9), u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby, ze względu przede wszystkim na brak badań o zadowalającej jakości, pozwalających na wiarygodne udokumentowanie przewagi stosowania tej technologii nad dostępnymi technologiami alternatywnymi (terapia MIBG, powtórne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, terapia retinoidami). Z kolei Prezes Agencji, w opinii 5/2018 z dnia 16 marca 2018 roku uznał finansowanie leku w trybie dostępu ratunkowego za zasadne wskazując, iż pomimo, że w celu pełnej oceny potrzebne są badania wyższej jakości, wyniki prac wskazują na możliwą skuteczność leku, a należy mieć na uwadze, że opiniowana technologia dotyczy choroby stosunkowo rzadkiej i może mieć zastosowanie u pojedynczych pacjentów. Od tamtego czasu pojawiły się wyniki nowych obserwacji.*

#### Dowody naukowe

*Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków w maju 2017 roku, zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Wnioskodawca nie był w stanie dostarczyć pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku, dla którego wnioskowano o zezwolenie, ze względu na rzadkość występowania stanu chorobowego, ograniczoną wiedzę naukową w danym obszarze oraz względy etyczne związane z gromadzeniem takich danych. Dopuszczając lek Europejska Agencja Leków zobowiązała podmiot odpowiedzialny do przedstawiania rocznych sprawozdań i wyników dalszych badań naukowych, w etapach zaplanowanych do grudnia 2021 roku. Rekomendacje kliniczne wskazują na możliwość zastosowania przeciwciał monoklonalnych anty GD2/dinutuksymabu, w leczeniu nerwiaka zarodkowego. Od momentu dopuszczenia leku do obrotu nie przeprowadzono nowych randomizowanych prób klinicznych. Brak jest badań randomizowanych, w których komparatorem jest brak immunoterapii dinutuksymabem beta.*

*Stosowanie leku wiąże się z występowaniem ciężkich działań niepożądanych. Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedstawiania rocznych sprawozdań z nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa. Pojawiły się dane dotyczące pięcioletniej obserwacji, wskazujące na [REDAKOWANE].*

#### Problem ekonomiczny

*Zgodnie z wynikami analizy farmakoekonomicznych stosowanie wnioskowanej technologii w pierwszej linii może być [REDAKOWANE]. Oszacowane wartości ICER w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nowotworem są prawdopodobnie [REDAKOWANE]. Należy jednak odnotować, że w związku z bardzo znaczącymi ograniczeniami*

modelowania,

. Biorąc pod uwagę bardzo dużą niepewność oszacowań, Rada proponuje przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka, w oparciu o efekty leczenia, w postaci zwrotów jego kosztów w przypadku nie osiągnięcia przez leczonego pacjenta mediany wskaźników przeżycia osiąganych w badaniu randomizowanym. Zakładana cena leku jest wysoka, jednak ze względu na bardzo ograniczoną liczebność populacji szacowane obciążenie płatnika publicznego nie będzie bardzo duże.

#### Główne argumenty decyzji

Lek ma charakter sierocy a jego skuteczność wydaje się prawdopodobna, biorąc pod uwagę wyniki terapii nerwiaka zarodkowego w historycznych grupach kontrolnych. Wyniki analiz farmakoekonomicznych obarczone są bardzo dużą niepewnością, między innymi ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności leku. Z tego względu wskazane jest uzgodnienie mechanizmu dzielenia ryzyka w oparciu o jego efekt.

#### **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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.16.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Qarziba (dinutuksymab beta) w ramach programu lekowego »Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD 10: C47.9 – M9500/3)«”. Data ukończenia: 14.06.2019.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., 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 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Novartis Poland Sp. z o.o.).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 51/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku  
w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag)  
w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych  
na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235;*
- *Revolade (eltrombopag), tabl. powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD 10: D61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej „1172.0, Eltrombopag” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem przyjęcia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego na ocenie skuteczności terapii w stosunku do przynajmniej dwóch linii komórkowych i zwrotu kosztów za okresy nieskutecznego leczenia.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Anemia aplastyczna to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii. Zapadalność roczną szacuje się na 2-6 przypadków na 1 mln osób. Ponieważ jest to choroba autoimmunologiczna leczenie przyczynowe polega na leczeniu immunosupresyjnym z zastosowaniem globuliny antylimfocytowej (ALG) lub antytymocytowej (ATG), zwykle razem z cyklosporyną (CsA), zastosowaniu cyklofosfamidu w dużych dawkach, na podaniu androgenów oraz przeszczepianiu allogenicznych komórek macierzystych. Leczenie takie jest skuteczne u 2/3 chorych.*

#### Dowody naukowe

*Badanie NCT0092283, w którym wykazano hematologiczną odpowiedź na leczenie eltrombopagiem u ponad 40% badanych w okresie 12-16 tygodni.*



### Problem ekonomiczny

Terapia [REDAKTOWANE] Kwalifikować się do niej będzie [REDAKTOWANE] pacjentów rocznie. Z uwagi na powiększenie populacji leczonych chorych (aktualnie leczeni są chorzy z trombocytopenią) zasadne jest istotne obniżenie kosztów terapii tym lekiem.

### Główne argumenty decyzji

- Zastosowanie eltrombopagu w anemii aplastycznej może stanowić dla wybranych chorych jedyną szansę na przezwycięzenie tej śmiertelnej choroby.
- Postępowanie to rekomendują międzynarodowe wytyczne naukowe.
- W schorzeniu tym dysponujemy bardzo dobrym miernikiem skuteczności leczenia w postaci badania morfologii krwi obwodowej, dzięki czemu, zastosowanie RSS opartego o odpowiedź kliniczną jest możliwe i szczególnie wskazane.

### **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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.15.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leków Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego »Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD-10: D61)«”. Data ukończenia: 14.06.2019.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., 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 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Novartis Poland Sp. z o.o.).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
nr 182/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu:  
rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).*

### **Uzasadnienie**

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) to nowotwór powstający w komórkach C tarczycy, odpowiadających za znaczną część produkcji hormonu kalcytoniny. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN w 2016 r. wyniosła 4015 osób. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa rdzeniasty rak tarczycy stanowi ok. 5% wszystkich zachorowań na raka tarczycy. Jest to jeden z najbardziej agresywnych typów raka tego gruczołu. Mimo, że RRT stanowi jedynie ok. 5% nowotworów złośliwych tarczycy, szacuje się, że jest przyczyną ok. 13% zgonów związanych z tą grupą nowotworów. Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby. Współczynnik 10-letniego przeżycia pacjentów w regionalnym stopniu rozwoju choroby wynosi 75%, a w przypadku pacjentów z przerzutami odległymi w momencie rozpoznania wynosi 20%.*

*Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do leków, produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*W analizie uwzględniono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia rdzeniastego raka tarczycy, 2 pochodziły z Polski (Polskie Towarzystwa Naukowe 2018, PTOK 2013), a pozostałe były zagraniczne (NCCN 2019, ESMO 2012 update 2018, PTA 2015 oraz BTA 2014). Zgodnie z wytycznymi podstawą leczenia rdzeniastego raka tarczycy jest leczenie operacyjne. W przypadku nieradykalnej operacji lub choroby nieresekcyjnej zalecana jest radioterapia. Nie ma wskazań*



do leczenia jodem 131 chorych na raka rdzeniastego. U pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rdzeniastym rakiem tarczycy wytyczne kliniczne zalecają stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, bądź najlepsze leczenie wspomagające/aktywną obserwację w przypadku choroby bezobjawowej. Rekomendowanymi inhibitorami kinaz tyrozynowych są wandetanib i kobazantynib, które są zarejestrowane w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy. Możliwość zastosowania innych inhibitorów kinaz tyrozynowych jest zalecana jedynie przez najnowsze wytyczne NCCN z 2019 r. W wytycznych NCCN wskazano, że u pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy, u których nastąpiła wznowa odległa lub oporna na leczenie choroba z przerzutami odległymi stosowanie innych niż wandetanib i kabozantynib inhibitorów kinaz tyrozynowych, komercyjnie dostępnych, takich jak: sorafenib, sunitynib, lenwatynib lub pazopanib może być rozważone jeżeli, udział w badaniu klinicznym lub zastosowanie wandetanibu lub kabozantynibu nie jest dostępne lub odpowiednie, lub jeśli nastąpiła progresja podczas terapii wandetanibem lub kabozantynibem. Należy zaznaczyć, że dane przekazane z MZ zawierają informacje, że u pacjenta zastosowano wcześniej jedynie zabieg operacyjny, radioterapię i leczenie jodem.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy oceniono w metaanalizie Vuong (2019), która jednak w zakresie sorafenibu obejmuje jedynie wyniki pochodzące z 5 badań obserwacyjnych i 3 badań II fazy, w sumie 101 pacjentów. We wszystkich analizowanych badaniach dawka początkowa sorafenibu była zgodna z dawkowaniem podanym we wniosku. Należy zaznaczyć, że w metaanalizie nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego. Na podstawie publikacji źródłowych zebranych przez AOTMiT wykazano, że OS (całkowite przeżycie) był przedmiotem oceny w badaniach Ahmed 2011, Ito 2017, Benekli 2015, Capdevila 2012 i Lam 2010. W żadnym z tych badań nie osiągnięto jednak mediany przeżycia w okresie raportowanej obserwacji. W ramach przeprowadzonej metaanalizy dla PFS (przeżycie bez progresji) otrzymano wynik 14,5 mies. Dodatkowy przegląd publikacji dokonany przez AOTMiT ujawnił, że mediana PFS w badaniu de Castroneves 2016 wyniosła 9 mies., jednak po wykluczeniu z analizy trzech pacjentów o agresywnym przebiegu choroby medianę PFS oszacowano na 12 mies. Nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej na zastosowanie terapii. Wg wyników metaanalizy odsetek odpowiedzi częściowej na leczenie sorafenibem wynosi 21% (w poszczególnych badaniach w zakresie od 0% do 50%). Metaanaliza danych dot. wystąpienia odpowiedzi w postaci stabilnej choroby wykazała, że częstość tej odpowiedzi wynosi 58% (w zakresie 25% – 86%).

### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki metaanalizy Vuong 2019 wskazują, że ok. 50% chorych wymagało redukcji początkowej dawki (zakres w badaniach 20-88%). Natomiast ok. 8% pacjentów zaprzestało leczenia sorafenibem z uwagi na działania niepożądane (zakres w badaniach 0-25%). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka skórna, zmęczenie, biegunka, utrata masy ciała, stan zapalny błon śluzowych, łysienie i wzrost ciśnienia krwi. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa o dowolnym nasileniu wystąpiła u 69% chorych, a o nasileniu w stopniu 3. lub 4. wystąpiła u 18% chorych. Uzyskane wyniki są zgodne z informacjami zawartymi w ChPL Nexavaru oraz danymi o podejrzewanych działaniach niepożądanych z bazy WHO. ChPL Nexavaru wskazuje dodatkowo na wpływ sorafenibu na wydłużenie odcinka QT, a wśród działań niepożądanych potencjalnie zagrażających życiu, występujących z mniejszą częstością: odwracalną tylną leukoencefalopatię, przełom nadciśnieniowy, zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromienianiem, ostra niewydolność oddechowa, itp.), perforację przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane lekiem, toksyczną nekrolizę naskórka. FDA klasyfikuje sorafenib jako lek o szczególnych ostrzeżeniach w zakresie hepatotoksyczności.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazania rejestracyjne leku Nexavar zarówno w Europie jak i w Stanach Zjednoczonych obejmują między innymi leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wskazania: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73), które nie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach. Tym samym brak jest oceny stosunku relacji korzyści do ryzyka stosowania leku Nexavar w omawianym wskazaniu przeprowadzonego przez EMA lub FDA.

Korzyści i ryzyko stosowania sorafenibu w zaawansowanym RRT zostały wskazane przez autorów przeglądu systematycznego Vuong 2019, stanowiącego główne źródło dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w ramach niniejszego raportu. W ocenie autorów publikacji Vuong 2019 wyniki przeprowadzonego przez nich przeglądu świadczą o niewielkiej skuteczności sorafenibu w leczeniu chorych z zaawansowanym RRT przy stosunkowo wysokiej częstości występowania działań niepożądanych mogących wpływać na jakość życia pacjentów. Jako potencjalną grupę mogącą skorzystać z ocenianej interwencji określono pacjentów z chorobą przerzutową lub nagłą progresją, u których stwierdzono niepowodzenie innych terapii, przy czym w trakcie terapii należy monitorować występowanie działań niepożądanych.

### Konkurencyjność cenowa

Jako komparator podstawowy dla ocenianej interwencji w ramach niniejszego raportu wybrano brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej (BSC). Natomiast jako komparator dodatkowy wybrano wandetanib (Caprelsa).

Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie w ramach stosowania BSC u pacjentów z analizowanej populacji odstąpiono od szacowania kosztów BSC w ramach niniejszego raportu. W przypadku leku wandetanib (Caprelsa), koszt 3-miesięcznej terapii wszystkich pacjentów z populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym (125 pacjentów) wyniósł [REDACTED], a rocznej terapii [REDACTED]. Cenę leku Caprelsa zaczerpnięto ze zlecenia MZ z 2017 roku, które dotyczyło oceny zasadności refundacji leku we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach RDTL.

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

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie odpowiedzi uzyskanych od ekspertów klinicznych. W wariancie podstawowym przyjęto wielkość populacji wynoszącą 125 pacjentów, w wariantach skrajnych przyjęto 50 i 200 pacjentów. Przy założeniu, że populacja docelowa wynosi 125 pacjentów, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Nexavar wszystkich pacjentów w wariancie prawdopodobnym wyniesie [REDACTED], a koszt rocznej terapii wyniesie [REDACTED].

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

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni, jako terapie zalecane po leczeniu operacyjnym i radioterapii, wskazali inhibitory kinaz tyrozynowych (wandetanib, kabozantynib, sorafenib) oraz leczenie objawowe. W niniejszej analizie jako główną technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego. Jako komparator dodatkowy przyjęto natomiast wandetanib. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących sorafenib z wybranymi komparatorami w analizie oceny skuteczności w populacji docelowej najlepszej terapii wspomagającej przedstawiono na podstawie badania randomizowane dla wandetanibu, uwzględniającego ramię placebo Wells 2012, a skuteczności wandetanibu na podstawie przeglądu systematycznego Trimboli 2018.

Zarówno autorzy publikacji Vuong 2019, jak i ekspert prof. Zgliczyński na podstawie dostępnych wyników badań uznali skuteczność sorafenibu w przerzutowym RRT za porównywalną z wandetanibem (dodatkowy komparator w niniejszej analizie) oraz kabozantynibem. Natomiast prof. Gut



uwzględniając m.in. część badań włączonych do przeglądu Vuong 2019 stwierdził mniejszą skuteczność sorafenibu względem wandetanibu i kabozantynibu. Wskazał jednak, że sorafenib może stanowić kolejną linię terapii.

Autorzy przeglądu wskazali potrzebę przeprowadzenia badań klinicznych III fazy, które mogłyby potwierdzić uzyskane wyniki.

Wandetanib (Caprelsa) podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu dwukrotnie. W 2017 roku zlecenie MZ dotyczyło oceny zasadności refundacji leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby, a w 2018 r. w ramach programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”. W obu przypadkach zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji, pozytywnie zaopiniowali refundację powyższej technologii w analizowanym wskazaniu.

#### Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za brakiem zasadności finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy jest brak dowodów naukowych, które w wystarczającym stopniu dowodzą skuteczności klinicznej tej terapii.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.42.2019, „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73)”, data ukończenia: 19 czerwca 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bayer AG, Genzyme Europe B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bayer AG, Genzyme Europe B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., 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 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bayer AG, Genzyme Europe B.V.).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 183/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.*

#### Uzasadnienie

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

*Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację występuje gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $<50$  ng/ml (lub  $1,7$  nmol/l) i notuje się progresję choroby potwierdzoną badaniem laboratoryjnym lub radiologicznym. Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia.*

*Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną – 10-letnie przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według Radiation Therapy Oncology Group waha się od 34% do 75%.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Do analizy skuteczności klinicznej włączono 3 opracowania wtórne: dwa przeglądy systematyczne Maines 2015 i Lebdaï 2015 oraz metaanalizę Petrelli 2015. Wyniki metaanalizy są zbieżne z wynikami przedstawionymi w przeglądach systematycznych Lebdaï 2015 oraz Maines 2015 – zastosowanie sekwencji DOC → ABI → ENZ (docetaksel-abirateron-enzalutamid) wiąże się*



z wydłużeniem czasu przeżycia, czasu do progresji choroby oraz u części pacjentów ze zmniejszeniem poziomu PSA  $\geq 50\%$ .

#### Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ) należą: astenia/zmęczenie, ból głowy, uderzenia gorąca, nadciśnienie, natomiast do częstych działań niepożądanych (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: lęk, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg, ginekomastia, suchość skóry, świąd, złamania (obejmują wszystkie złamania, oprócz złamań patologicznych) oraz upadki.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Należy zwrócić uwagę, że pacjent, którego dotyczy wniosek stosuje już „enzalutamid z dobrym skutkiem”, co prawdopodobnie stanowiło podstawę do ograniczenia zlecenia MZ do pacjentów „u których nie wystąpiła oporność krzyżowa”. Dane literaturowe odnalezione przez AOTMiT sugerują, że występowanie oporności krzyżowej w praktyce klinicznej stwierdzane jest niejako pośrednio – przy zaobserwowaniu braku odpowiedzi na leczenie enzalutamidem u pacjentów wcześniej leczonych octanem abirateronu lub przy szybkiej utracie tej odpowiedzi. Nie odnaleziono informacji o stosowaniu w polskiej praktyce klinicznej testów laboratoryjnych pozwalających na wykluczenie istnienia oporności krzyżowej na enzalutamid po wcześniejszym leczeniu abirateronem.

EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Xtandi przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi ponad [REDAKTOWANE] (brutto). Koszt ten jest [REDAKTOWANE] od kosztu wyliczonego na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ, ale [REDAKTOWANE] od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL. Równocześnie należy stwierdzić, iż terapia enzalutamidem jest [REDAKTOWANE] od leczenia kabazytakselem.

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

Dane NFZ przekazane pismem z dn. 3.01.2019 (znak: DGL.4550.2.2019.2019.389.PD), na potrzeby opracowania nr OT.4331.42.2018 (AWA Jevtana – kabazytaksel) potwierdzają brak refundacji leczenia sekwencyjnego ABI i ENZ – do października 2018 r. spośród 3498 pacjentów leczonych abirateronem, tylko 1 leczony był także enzalutamidem. W związku z tym należy przyjąć, że pacjenci z historią leczenia zgodną z wnioskiem załączonym do zlecenia MZ będą stanowić pojedyncze przypadki.

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

Komparatorem dla enzalutamidu może być kabazytaksel, który nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Kabazytaksel był przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku (zgodnie z art. 35 ust. 1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych, Dz. U. z 2019 r., poz. 784; AWA nr OT.4331.42.2018; wniosek refundacyjny z dn. 9.08.2018) oraz w 2019 r. (zgodnie z art. 47 f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Dz. U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.; RDTL, raport nr OT.422.24.2019) – w obu przypadkach otrzymał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT.

**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.422.43.2019, „Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa”, data ukończenia: 19.06.2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (*Astellas Pharma 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 r., 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 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (*Astellas Pharma Europe B.V.*).



## Opinia Rady Przejrzystości

nr 184/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny propozycji kompleksowych zmian o charakterze systemowym w organizacji diagnostyki nowotworów jelita grubego wraz z proponowaną organizacją leczenia w tym zakresie

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie propozycje kompleksowych zmian o charakterze systemowym w organizacji diagnostyki nowotworów jelita grubego wraz z proponowaną organizacją leczenia w tym zakresie, pod warunkiem uwzględnienia:*

- *w schematach leczenia neoadjuwantowego;*
- *kosztów dodatkowych relacji formalnych między ośrodkami;*
- *analizę kosztów wprowadzenia rozwiązania, wraz z analizą kosztów osobowych;*
- *szacunków przepływu pacjentów z małych do dużych ośrodków;*
- *synchronizacji systemów informatycznych NFZ i systemu badań przesiewowych;*
- *problematyki zabiegów endoskopowych;*
- *określania uprawnień i obowiązków koordynatorów wojewódzkich ds. nowotworów jelita grubego, uwzględniając w tym szkolenie zespołu lekarza rodzinnego (POZ) w zakresie prowadzenia preskryningu;*
- *stworzenia jednolitego rejestru jakości postępowania i uzyskiwanych efektów, w szczególności z uwzględnieniem wyników w obserwacji odległej tzw. follow-up;*
- *przeprowadzenia wstępnego pilotażu.*

### Uzasadnienie

*Rak jelita grubego jest drugim nowotworem co do częstotliwości występowania z tendencją do wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w roku 2018 zgłoszono 19 000 nowych zachorowań na raka jelita grubego co oznacza wskaźnik zachorowania na poziomie 49/100 000. Prognozowany wskaźnik na rok 2030 ma wynieść 70/100 000. Epidemiologia raka jelita grubego wykazuje znaczne różnice zachorowań w zależności od regionu geograficznego co wskazuje na duży udział czynników środowiskowych w rozwoju choroby. Biologia raka jelita grubego jest*



dobrym modelem dla działań profilaktycznych. Rak rozwija się dopiero po co najmniej 10 latach od pierwszych zmian w komórkach nabłonka jelita. Mimo to również w Polsce wykrywalność choroby na wczesnych jej etapach nie jest zadowalająca, co wiąże się z brakiem taniego, łatwego w dostępie i wiarygodnego testu przesiewowego. Złotym standardem w diagnostyce raka jelita grubego nadal jest kolonoskopia. Jednak wykorzystanie tego badania w obszarze profilaktyki stawia wysokie wymagania organizacyjne oraz finansowe.

Projekt nowego świadczenia zdrowotnego skierowanego na poprawę sytuacji epidemiologicznej zachorowań oraz efektów leczenia jest oparty o strukturę modułową. Jest on przeznaczony dla populacji ogólnej 55-65 lat plus populacji 40 – 55 z genetycznymi czynnikami ryzyka dla raka jelita grubego.

<i>I moduł</i>	<i>diagnostyczny podstawowy</i>	<i>POZ</i>
<i>II moduł</i>	<i>lecniczy</i>	<i>hospitalizacja, leczenie jednodniowe, ambulatorium</i>
<i>III moduł</i>	<i>onkodiagnostyczny</i>	<i>patomorfologia i biologia molekularna</i>
<i>IV moduł</i>	<i>monitorujący</i>	<i>efekty leczenia</i>

Projekt programu skoordynowanej opieki nad pacjentami z rakiem jelita grubego, powstał jako odpowiedź na konieczność opracowania nowych rozwiązań organizacyjnych diagnostyki, leczenia oraz monitorowania chorych w stosunku do obecnie istniejących rozwiązań organizacyjnych, związanych z tzw. "pakietem onkologicznym" oraz działaniami w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych. Zaproponowane zmiany powinny w sposób korzystny przełożyć się zarówno na jakość diagnostyki jak i leczenia, poprawę opieki nad pacjentem po zakończonej terapii, oraz na zwiększenie liczby wykonywanych badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego, poprzez prowadzenie programów edukacyjnych przy jednoczesnej optymalizacji kosztów.

Uruchomienie tzw. „pakietu onkologicznego” skróciło, co prawda czas pacjentom oczekiwania na badania, ale nie spowodowało znaczącej poprawy w zakresie koordynacji, kompleksowości i jakości udzielanych świadczeń głównie poprzez rozproszenie działań.

Jednym z głównych, zidentyfikowanych w przedstawianym projekcie problemów, wymienionym na pierwszym miejscu, jest niska zgłaszalność do programu przesiewowego w porównaniu z krajami wysokorozwiniętymi oraz słaba pozycja lekarza POZ w działaniach dotyczących wczesnego wykrywania raka jelita grubego. Innymi zidentyfikowanymi problemami, związanymi ze słabszą niż oczekiwana efektywnością programów onkologicznych profilaktyki raka jelita grubego, wymienionymi w projekcie na dalszych miejscach, są: kwestia



mierników (zwiększenie liczby rozpoznań, zwiększenie odsetka rozpoznań na wczesnym etapie), wprowadzenie systemu szybkiej diagnostyki (prowadzenie procesu diagnostyczno – terapeutycznego w wyspecjalizowanych jednostkach), poprawa wyników leczenia (jednolite standardy diagnostyki, jednolite standardy leczenia). Ponadto w projekcie zostało wymienionych wiele innych problemów, głównie o charakterze organizacyjnym wskazanych w procesie konsultacji z różnymi środowiskami, bezpośrednio zainteresowanymi projektem. Zdecydowaną większość uwag uwzględniono.

Niską zgłaszalność do programu powiązano z nadal zbyt niską świadomością zdrowotną społeczeństwa polskiego w porównaniu z innymi krajami UE, co przekłada się na niską wykrywalność chorób we wczesnych stadiach rozwojowych. W związku z tym, jednym z celów szczegółowych NPZCHN na lata 2016–2024 jest zwiększenie zgłaszalności na badania profilaktyczne.

Projekt ministerialny widzi rozwiązanie problemów w ustaleniu nowych zasad dotyczących koordynacji wszystkich jednostek zaangażowanych w opiekę nad pacjentem. Koordynacja procesu opieki nad osobami podejrzanymi o obecność procesu nowotworowego w jelicie grubym ma się odbywać przez ośrodki wyspecjalizowane w diagnostyce oraz leczeniu raka jelita grubego (ORJG – ośrodki raka jelita grubego).

Ośrodki kompleksowej diagnostyki i leczenia raka jelita grubego będą budowane na bazie szpitali zakwalifikowanych do PSZ. ORJG musi zapewniać niezbędne wymagania organizacyjne czyli infrastrukturę oraz potencjał wykonawczy zarówno w swoich ramach, jak i w wykorzystywaniu możliwości zewnętrznych (AOS, opieka żywieniowa, zaopatrzenie stomii, przychodnie leczenia bólu).

W propozycji ministerialnej została przedstawiona lista potencjalnych ORJG w docelowej liczbie 175. Jest to 76 większych ośrodków które są w stanie zaspokoić 60% potrzeb i 99 mniejszych realizujących pozostałe 40%.

Określone zostały główne kryteria organizacyjne, które powinny spełniać ośrodki kompetentne w zakresie diagnostyki i leczenia chorych z rakiem jelita grubego, na podstawie rekomendacji Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na raka jelita grubego.

Działania sprzyjające centralizacji, standaryzacji i procesowi specjalizowania się w leczeniu raka jelita grubego przedstawione w projekcie są korzystne i przyczynią się do poprawy wyników leczenia. Zostało wykazane, że operujący lekarz i jego umiejętności są istotnym czynnikiem prognostycznym dalszego przebiegu leczenia i jego końcowych wyników. Nowotwory jelita grubego, w szczególności rak odbytnicy wymagają leczenia skojarzonego w którym doświadczenie zespołu leczącego ma istotne znaczenie dla wyników leczenia.

*W projekcie przeprowadzono analizę SWOT odnoszącą się głównie do możliwości wdrożenia niniejszego rozwiązania do obecnego systemu opieki zdrowotnej. Analiza finansowa oparta o już działające projekty wskazała na stabilność finansową proponowanych działań.*

*Należy podkreślić, że ze względu na różnice w systemach finansowania i organizacji opieki zdrowotnej obowiązujących w krajach, w których owe analizy przeprowadzono, bezpośrednie przełożenie wyników analizy na warunki polskie nie jest miarodajne.*

*Precyzyjne oszacowanie skutków finansowych oraz korzyści wynikających z zaproponowanych zmian możliwe będzie dopiero po wdrożeniu rozwiązań do systemu opieki zdrowotnej. Jako główne ograniczenia dla oszacowanych kosztów diagnostyki, leczenia oraz monitorowania wskazać należy brak pełnej informacji na temat stopnia zaawansowania choroby nowotworowej (ok 22% pacjentów dla których w 2016 r. nie było informacji na temat stopnia zaawansowania), brak informacji na jakim etapie znajdują się pacjenci diagnozowani i leczeni przed rokiem 2016, co wiąże się z brakiem możliwości oszacowania kosztów follow-up.*

*W ramach przewidywanych działań dla modułów II, III, IV zgłoszony projekt został skonstruowany prawidłowo. Nie przedstawiono propozycji zmian dotyczących zwiększenia efektywności działań w module I.*

*Dokument „Koncepcja organizacji i funkcjonowania Krajowej Sieci Onkologicznej” zawiera ścieżki postępowania z pacjentem dla poszczególnych nowotworów narządowych. Ścieżka pacjenta z rakiem jelita grubego obejmuje 7 kroków. Pierwsze 2 kroki to POZ czyli zapobieganie i wczesne wykrywanie, objawy, wstępna diagnostyka i skierowanie.*

*W projekcie ministerialnym ze względu na rozbieżności w postępowaniu zalecanym przez dokumenty zawierające wytyczne, odstąpiono od budowania ścieżki postępowania w zakresie badań przesiewowych oraz monitorowania pacjenta po zakończonym leczeniu a więc w obszarze naturalnie związanym z POZ.*

*W krajach, w których udało się odnaleźć modelową ścieżkę pacjenta (Australia, Holandia, Wielka Brytania), pierwszym krokiem pacjenta, który zauważył u siebie niepokojące objawy jest udanie się do lekarza ogólnego (ang. GP, general practitioner). Lekarz ten na podstawie wywiadu i badania fizykalnego podejmuje decyzje o skierowaniu pacjenta na dalsze badania i konsultację do lekarza specjalisty. Jest to więc model bierny oparty o spontaniczne zgłoszenia pacjenta oraz tzw. czujność onkologiczną a rodzaj działań wykonywanych przez lekarza przynależy do obszaru działań diagnostycznych a nie profilaktycznych.*

*Rada Przejrzystości uważa, że biorąc pod uwagę tradycyjnie niski poziom spontanicznej aktywności prozdrowotnej w polskim społeczeństwie, tłumaczony*

*niską świadomością zdrowotną, należy wypracować aktywny a więc profilaktyczny model zwiększania zgłaszalności do programu i umiejscowić go w module I. System zaproszeń i skryning oportunistyczny nie spowoduje osiągnięcia założonych celów przedstawionych w projekcie czyli zbliżenie wartości liczbowych polskich mierników do wartości mierników analogicznych programów w krajach tzw. starej EU, gdyż głównym czynnikiem sukcesu każdego działania profilaktycznego jest jego masowość, a więc frekwencja.*

*Zdaniem Rady realizacja ocenianego projektu poprawi jakość postępowania (organizacja, diagnostyka, leczenie, opieka) z pacjentem w ramach ORJG oraz poprawi efektywność przeznaczanych środków na ten cel. Rada uważa, że proces standaryzacji ORJG w ramach działań przedstawionych w projekcie jest korzystny i będzie możliwy do przeprowadzenia w każdym wymienionym module, poza modulem I. Standaryzacja procesu opieki nad podopiecznymi placówki POZ w module I, może i powinna się dokonać w środowisku POZ a uzyskany konsensus należy dołączyć do już utworzonych modułów II, III i IV. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że dopóki moduł I nie zostanie prawidłowo zaprojektowany, tak aby znieść zasadę biernego oczekiwania na pacjenta, działania w pozostałych modułach mogą nie wpłynąć istotnie na poprawę wskaźników epidemiologicznych i efektywność medyczną całego programu, w tym postulowanego zwiększenia zgłaszalności do programu i co za tym idzie liczby wykonywanych badań przesiewowych.*

#### **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 analitycznego AOTMiT, nr: WS.434.4.2018 „Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka jelita grubego”, 18.06.2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 185/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny wystarczalności zakresu zgromadzonych materiałów analitycznych do wydania stanowiska dotyczącego zmiany technologii medycznych w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej

Rada Przejrzystości uznaje, że:

- *zakres zgromadzonych materiałów wymaga uzupełnienie o badania pierwotne tak, aby możliwa była identyfikacja procedur rehabilitacyjnych o wysokim stopniu skuteczności. Poprawie powinna podlegać też prezentacja danych – wyniki poszczególnych badań muszą być skomentowane pod kątem wniosków płynących dla proponowanej organizacji świadczeń rehabilitacyjnych,*
- *propozycje zmian w zakresie organizacji rehabilitacji ogólnoustrojowej winny uwzględniać wnioski wynikające ze zgromadzonych materiałów analitycznych,*
- *wskazaniem do rehabilitacji ogólnoustrojowej winien być stan funkcjonalny chorego oraz ewidensy wskazujące, iż interwencja rehabilitacyjna daje szanse na poprawę tego stanu, a nie rodzaj schorzeń (przykładowo wg zapisów na str. 8 w zał. 1 do rehabilitacji będzie kwalifikował się pacjent dermatologiczny, ale już nie ze schorzeniami naczyń),*
- *zmiany w zakresie rehabilitacji nie powinny generować nieuzasadnionych wymogów – przykładowo z zapisów na str. 9 w zał. 1. wynika potrzeba dysponowania logopedami i psychologami w sytuacji, gdy nie dotyczy to pacjentów po udarze mózgu, ani po długotrwałej sztucznej wentylacji. Każdy taki wymóg winien wynikać z badań naukowych wskazujących na istotne korzyści wynikające z jego spełniania,*
- *proponowane rozwiązania powinny zostać zaopatrzone w dodatkową analizę oceniającą ich potencjalny wpływ na kolejki oczekujących,*
- *wskaźniki powinny odnosić się rzeczywiście do jakości opieki – przykładowo długość trwania rehabilitacji trudno interpretować z punktu widzenia jakości. Efekty są oczywistym parametrem jakości, ale realizacja założonego planu nie stanowi w żadnym razie miary uzyskanych efektów (jak przykładowo na str. 12 w zał. 1);*



- *uwzględnienie w klasyfikacjach skali ICF.*

*Rada stoi na stanowisku, iż ze względu na wagę problemu rehabilitacji oraz ogromne niezaspokojone potrzeby w tym względzie należy kontynuować prace nad doskonaleniem świadczeń rehabilitacji ogólnoustrojowej.*

**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 analitycznego AOTMiT, nr: AOTMiT-WS.431.5.2019 „Zmiana technologii medycznych w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej”. Data ukończenia: 19 czerwca 2019 r. Wybrane propozycje stanowią element dokumentu „Koncepcji zmian organizacji i funkcjonowania rehabilitacji leczniczej w systemie ochrony zdrowia w Polsce”.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 186/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku

o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej – krioterapii mieszkańców Gminy Dębowa Łąka przynależących do samodzielnego publicznego zakładu opieki zdrowotnej w Dębowej Łące w 2019 roku”

*Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej – krioterapii mieszkańców Gminy Dębowa Łąka przynależących do samodzielnego publicznego zakładu opieki zdrowotnej w Dębowej Łące w 2019 roku”.*

#### Uzasadnienie

*Celem głównym programu jest zwiększenie dostępności mieszkańców Gminy Dębowa Łąka przynależącym do SPZOZ w Dębowej Łące do zabiegów rehabilitacyjnych – krioterapii oraz poprawa jakości życia mieszkańców poprzez przywrócenie im sprawności ruchowej.*

*Zaplanowana interwencja w postaci jedynie krioterapii miejscowej CO<sub>2</sub>, która nie jest świadczeniem gwarantowanym w ramach NFZ, stanowi wsparcie w procesie rehabilitacyjnym, a co za tym idzie nie jest możliwe przywrócenie pacjentom trwałej sprawności ruchowej. Należy również zaznaczyć, że osiągnięcie celu głównego („poprawa jakości życia”; „przywrócenie sprawności ruchowej”) jest zależne od wielu czynników, które wykraczają poza obszar objęty PPZ.*

*Ze względu na brak kompleksowości w podejściu do procesu rehabilitacyjnego w ramach programu (stosowanie jedynie krioterapii miejscowej), osiągnięcie również celów szczegółowych opisanych w programie (jak np. zwiększenie siły mięśniowej czy przywrócenie prawidłowego zakresu ruchu) jest mało prawdopodobne.*

*Wnioskodawca nie wskazał oszacowanej populacji docelowej. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że zaplanowano przeprowadzenie wizyty kwalifikującej podczas której fizjoterapeuta przeprowadzi wywiad z pacjentem. Niezgodne z rekomendacjami jest podejście do planowanej liczby zabiegów, która zgodnie z literaturą nie powinna być ograniczana, a dostosowana do dolegliwości pacjenta.*



*W programie nie przedstawiono oceny jakości. Wnioskodawca nie wskazuje konkretnych mierników wykorzystanych w ewaluacji PPZ, a proponowane nie odnoszą się bezpośrednio do wszystkich założonych celów. Wartość części z nich oceniana będzie na podstawie subiektywnych odczuć uczestników programu.*

*Założone w programie współfinansowanie programu budzi wątpliwości ze względu na fakt, że krioterapia miejscowa CO2 jak już wspomniano, nie znajduje się w katalogu świadczeń gwarantowanych, co uniemożliwia staranie się o dofinansowanie z NFZ.*

*Mimo, iż wszelkie działania zmierzające do optymalizacji procesu rehabilitacji osób niepełnosprawnych zasługują na uwagę i poparcie, to przedstawiony PPZ nie gwarantuje osiągnięcia tego celu.*

#### **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.441.60.2019 „Program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej – krioterapii mieszkańców Gminy Dębowa Łąka przynależących do samodzielnego publicznego zakładu opieki zdrowotnej w Dębowej Łące w 2019 roku” realizowany przez: Gminę Dębowa Łąka, data ukończenia: czerwiec 2019 r., Aneksu do raportów szczegółowych „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży”, sierpień 2016 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości  
nr 187/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku  
w sprawie substancji czynnej donepezilum we wskazaniach  
pozarejestacyjnych: otępienie z ciałami Lewy'ego;  
otępienie w przebiegu choroby Parkinsona**

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną donepezilum we wskazaniach pozarejestacyjnych: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona.*

### **Uzasadnienie**

*Wyszukiwanie przeprowadzone przez analityków Agencji pozwoliło na odnalezienie 5 wytycznych klinicznych (NICE 2018, BAP 2017, PTMR 2018, NICE 2017, APA 2016), w których omawiana substancja czynna jest rekomendowana do stosowania w leczeniu otępienia w przebiegu choroby Parkinsona (wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów cholinesterazy w pierwszej linii leczenia).*

*W trakcie aktualizacji istniejących dowodów naukowych znaleziono:*

- Meng 2018 – metaanaliza oceniająca skuteczność inhibitorów cholinesterazy i memantyny u pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona. W siedmiu badaniach wykazano znaczącą poprawę u uczestników leczonych w porównaniu z placebo (RR = 1,29; 95% CI: 1,15-1,45; P <0,0001). Donepezil i memantyna nie powodowały wzrostu ilości działań niepożądanych w porównaniu z placebo.*
- Velayudhan 2017 – przegląd aktualnych dowodów w leczeniu otępienia z ciałami Lewy'ego. Donepezyl w dawce 5 i 10 mg w 12-tyg. randomizowanym badaniu u pacjentów z DLB wykazał dobrą tolerancję; znaczącą ogólną, poznawczą i behawioralną poprawę oraz zmniejszył obciążenie opiekuna przy najwyższej dawce [Mori 2012].*





**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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: BOR.434.18.2016, „Donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia: 17 czerwca 2018 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 188/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej rivastigminum we wskazaniach pozarejestacyjnych: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną rivastigminum we wskazaniach pozarejestacyjnych: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona.*

#### Uzasadnienie

*Rada przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko co do zasadności refundacji substancji czynnej rivastigminum we wskazaniach pozarejestacyjnych wymienionych powyżej. Na podstawie odnalezionych nowych 5 wytycznych klinicznych dotyczących ocenianych wskazań pozarejestacyjnych: otępienie z ciałami Lewy'ego (NICE 2018, BAP 2017), otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (NICE 2017, BAP 2017), zaburzenia psychiczne u pacjentów z otępieniem (PTMR 2018, NICE 2017, APA 2016) wykazano iż, w pierwszej linii leczenia należy stosować donepezil lub rywastygminę.*

*Rekomendacje obejmujące leczenie otępienia w przebiegu choroby Parkinsona zalecają stosowanie inhibitorów cholinesterazy w pierwszej linii leczenia.*

*Dodatkowo aktualizacja przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów cholinesterazy wykazała istotne korzyści w aspekcie wpływu na uwagę, szybkość przetwarzania, funkcje wykonawcze, pamięć i język, ale nie poprawiały poznawczo-przestrzennego poznania w porównaniu z placebo.*

#### 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:



1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: BOR.434.18.2016, „Donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia: 17 czerwca 2018 r.



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
nr 189/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku  
w sprawie substancji czynnej quetiapinum we wskazaniu  
pozarejestacyjnym: zaburzenia psychiczne  
inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną quetiapinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem.*

**Uzasadnienie**

*Wytyczne praktyki klinicznej:*

*Wytyczne odnoszące się do leczenia zaburzeń psychicznych u pacjentów z otępieniem (dotyczące stosowania kwetiapiny) wskazują na:*

*możliwość rozważenia stosowania kwetiapiny w leczeniu halucynacji i urojeń u osób z chorobą Parkinsona, którzy nie mają zaburzeń poznawczych (NICE 2017).*

*Oraz, że dla pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego lub otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, kwetiapinę i klozapinę uznano za najbardziej odpowiednie leki ze względu na ryzyko pogorszenia objawów motorycznych w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych (APA 2016 American Psychiatric Association).*

*Również PTMR (Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej) wskazuje, że chorzy z LBD (Otępienie z ciałami Lewy'ego, ang. dementia with Lewy bodies) i otępieniem w chorobie Parkinsona którzy są szczególnie podatni na objawy pozapiramidowe i upadki powinni być leczeni kwetiapiną, która jest dla nich najbezpieczniejszym lekiem.*

*Wyniki badań naukowych:*

*Dowody umiarkowanej jakości z RCT (Randomised Control Trial) sugerują, że kwetiapina nie poprawia objawów behawioralnych i zwiększa ryzyko senności w porównaniu z placebo u dorosłych z demencją i zaburzeniami zachowania (Kurlan i in., 2007; Paleacu i in., 2008; Schneider i in., 2006; Tan i in., 2015; Tariot i in., 2006; Tariot i in., 2002; Zhong i in., 2007). Nie ma różnic w korzyściach*



*i ryzyku stosowania między preparatami kwetiapiny o przedłużonym i natychmiastowym uwalnianiu (De Deyn i in., 2012).*

*W omawianych wskazaniach w trzech badaniach (Sultzer 2008, Tariot 2006, Zhong 2007) z udziałem kwetiapiny nie wykazano istotnych różnic dla porównania z placebo.*

**Bezpieczeństwo stosowania:**

*Badania obserwacyjne dostarczyły dowodów niskiej jakości, że aripiprazol, rysperydon, kwetiapina i olanzapina są związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem ostrego zawału mięśnia sercowego, ale kwetiapina wiąże się z mniejszym ryzykiem śmiertelności w porównaniu z leczeniem bez leków przeciwpsychotycznych (Huybrechts i in., 2012; Jalbert i in., 2011; Jalbert i in., 2010; Lin i in., 2014).*

*Wykazano także, że Kwetiapina wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń naczyniowo-mózgowych w porównaniu z olanzapiną (Azoulay et al., 2011; Chatterjee i in., 2012; Kales i in., 2012; Langballe i in., 2014; Liperoti i in., 2009; Vasilyeva i in., 2013; Wang i in., 2015).*

**Wnioski:**

*W trudnym do opanowania pobudzeniu u dorosłych z postępującą demencją, klinicyści mogą zalecać atypowe leki przeciwpsychotyczne z ciągłym monitorowaniem objawów behawioralnych, informowaniem pacjentów i ich rodzin lub opiekunów o znaczącym ryzyku działań niepożądanych.*

*Podsumowując, pomimo braku jednoznacznych wyników badań naukowych, jednakże biorąc pod uwagę pozytywne wytyczne kliniczne, w tym wytyczne Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej do stosowania kwetiapiny w omawianych wskazaniach oraz relatywnie dobre bezpieczeństwo stosowania, Rada pozytywnie opiniuje objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną kwetiapina we wskazaniach pozarejestacyjnych: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem.*

#### **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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: BOR.434.18.2016, „Donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia: 17 czerwca 2018 r.