



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.28.2019.LA

**Protokół nr 26/2019**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 8 lipca 2019 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Adam Maciejczyk
3. Tomasz Młynarski
4. Rafał Niżankowski
5. Tomasz Pasierski
6. Jakub Pawlikowski
7. Piotr Szymański
8. Dariusz Tereszowski-Kamiński

Członkowie Rady Przejrzystości nieobecni na posiedzeniu:

1. Rafał Suwiński
2. Janusz Szynkler

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku KINERET (anakinra) we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku BAVENCIO (avelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku INTRATECT (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0).
5. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną posaconazolom we wskazaniach



1. w ramach listy aptecznej:
  - a) ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia, wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii,
  - b) chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia, wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii,
  - c) nowotwory łagodne u dzieci do 18 roku życia, wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii,
2. w chemioterapii:
  - a) ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka – u dzieci do 18 roku życia,
    - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub,
    - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii,
  - b) chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia,
    - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub,
    - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii,
  - c) nowotwory łagodne - u dzieci do 18 roku życia,
    - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub,
    - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii.

6. Losowanie składów Zespołów.

7. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad 2.** Analityk Agencji omówił podsumowanie raportu w sprawie leku KINERET stosowanego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (RDTL), a propozycję stanowiska przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W dyskusji udział wzięli: Piotr Szymański i Barbara Jaworska-Łuczak, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji omówił podsumowanie raportu w sprawie leku BAVENCIO stosowanego w leczeniu raka z komórek Merkla (RDTL), a propozycję stanowiska przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji i formułowaniu stanowiska udział wzięli: Piotr Szymański, Tomasz Pasierski, Adam Maciejczyk i Rafał Niżankowski, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji omówił podsumowanie raportu w sprawie leku INTRATECT stosowanego w miasteni (RDTL), a propozycję stanowiska przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji i formułowaniu stanowiska udział wzięli Piotr Szymański oraz Rafał Niżankowski, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** We wstępnej dyskusji głos zabrał Tomasz Pasierski i Rafał Niżankowski.

Propozycję opinii dotyczącą stosowania leków zawierających substancję czynną posaconazolam we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawił Tomasz Pasierski, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Następnie wywiązała się dyskusja nt. obecnego systemu refundacji leków w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych, w której udział wzięli – Tomasz Pasierski, Adam Maciejczyk, Piotr Szymański i Rafał Niżankowski. Rafał Niżankowski zaproponował omówienie tego tematu w pełnym składzie.

**Ad 6.** Wylosowano skład Zespołu na posiedzenie w dniu 29 lipca 2019 r.

**Ad 7.** Posiedzenie zakończyło się o godzinie 10:56.

Piotr Szymański  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....  
(data i podpis)



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
**nr 208/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku**  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Kineret (anakinra) we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie  
stawów o początku uogólnionym

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym.*

### **Uzasadnienie**

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Dla MIZS o początku uogólnionym (uMIZS/Choroba Stillą), dla populacji europejskiej (brak danych dla Polski) zapadalność wynosi 0,6/100 000 dzieci rocznie, natomiast chorobowość 5,1/100 000 dzieci rocznie.*

*W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, następstwami ocenianego stanu klinicznego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Zastosowanie ocenianej technologii lekowej może uratować życie i doprowadzić do poprawy stanu zdrowia.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*W Raporcie Analitycznym przedstawiono 2 przeglądy systematyczne (Tarp 2015 i Otten 2013) i 1 randomizowane badanie kliniczne (Quartier 2010), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne oraz 1 prospektywne badanie (Kearsley-Fleet 2018) oceniające skuteczność praktyczną.*

*W trakcie trwającej 1 miesiąc zaślepionej fazy badania randomizowanego (Quartier 2010) u 8 z 12 pacjentów (67%) z grupy otrzymującej anakinrę (ANA) i u 1 z 12 pacjentów (8%) z grupy placebo (PLC) obserwowano odpowiedź na leczenie. Dodatkowo wykazano wystąpienie istotnych statystycznie (IS)*



różnic, na korzyść ANA względem PLC, dla następujących punktów końcowych: poziom CRP (białko C-reaktywne), poziom ESR (odczyn Biernackiego/wskaźnik opadania erytrocytów) i poziom SAA (surowiczy amyloid A), liczba stawów z aktywną chorobą oraz ocena aktywności choroby przez lekarza za pomocą skali VAS (wizualna skala analogowa). W trakcie fazy open-label badania, w trakcie której 10 pacjentów z grupy PLC rozpoczęło terapię ANA, odpowiedź na leczenie po 1. miesiącu od rozpoczęcia terapii biologicznej wystąpiła u 9 z 10 pacjentów leczonych w fazie zaślepionej za pomocą PLC (w publikacji Quartier 2010 nie przedstawiono innych wyników dotyczących skuteczności dla fazy open-label).

W przeglądzie systematycznym (SR) i metaanalizie (MA) Tarp 2015, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (JIA ACR30), wszystkie leki biologiczne (ANA, kanakinumab (KAB), riloncept i tocilizumab (TOC)) wykazały statystycznie istotną (IS) przewagę nad PLC. W wykonanej metaanalizie sieciowej (NMA) wykazano, iż nie ma różnic IS dotyczących skuteczności pomiędzy ANA, KAB i TOC w ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanej skali JIA ACR30 (na podstawie danych dla czasu terapii wynoszącego od 4 do 12 tygodni).

W przeglądzie Otten 2013 dla porównania pośredniego ANA vs. KAB oraz ANA vs. KAB vs. TOC, nie wykazano różnic IS w ocenie odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanej skali ACR pedi 30 (na podstawie danych dla czasu terapii wynoszącego od 15 dni do 12 tygodni).

W prospektywnym badaniu skuteczności praktycznej, po roku terapii ANA u 22 pacjentów, raportowano: odpowiedź na leczenie według zmodyfikowanych kryteriów ACR Pedi 90 u 31% pacjentów; minimalną aktywność choroby (MDA) u 49% pacjentów, natomiast całkowity brak objawów choroby (CID) u 25% pacjentów. Dodatkowo dla wszystkich ocenianych w badaniu drugorzędowych punktów końcowych (z wyjątkiem występowania objawów systemowych/ogólnych, dla którego na początku badania nie były dostępne dane wszystkich pacjentów) po rocznym leczeniu ANA wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W trakcie trwającej 1 miesiąc zaślepionej części badania RCT (Quartier 2010) raportowano 14 przypadków zdarzeń niepożądanych (AE) w grupie otrzymującej ANA i 13 w grupie PLC. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE). Podczas fazy open-label badania (wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji fazy open-label), u 6 pacjentów stwierdzono ciężkie AEs, w tym u 4 pacjentów doszło do infekcji, a u 1 pacjenta do zapadnięcia kręgu (wszyscy ci pacjenci kontynuowali udział w badaniu), natomiast u 1 osoby, krótko po 2 miesiącu obserwacji, zdiagnozowano chorobę Crohna, w związku z czym została ona wykluczona z udziału w badaniu. Innymi obserwowanymi AE były głównie nieciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia i częste infekcje. Jeden pacjent

przerwał stosowanie ANA w 6. miesiącu obserwacji z powodu nagłego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy.

W przeglądzie systematycznym Tarp 2015 nie wykazano IS wyższego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do każdego z analizowanych leków biologicznych (w tym ANA) względem PLC.

Według ChPL Kineret do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych ANA należą: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zwiększenie stężenia cholesterolu. Wśród 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku po leczeniu ANA, u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w związku z zakażeniem wirusem cytomegalii. Nie istnieją żadne przesłanki wynikające z doświadczenia po wprowadzeniu ocenianego produktu leczniczego do obrotu wskazujące na to, że rodzaj i nasilenie zakażeń u pacjentów z chorobą Stilla (uMIZS) są inne niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub okresowymi zespołami zależnymi od białka kriopiryny (CAPS). Wśród pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku po leczeniu ANA odnotowano jeden przypadek przemijającej neutropenii. Żadna z reakcji alergicznych wśród pacjentów z uMIZS nie była poważna i żadne z działań niepożądanych związanych z alergią, nie wymagało przerwania leczenia ANA.

Po wprowadzeniu ocenianego produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki: śródmiąższowej choroby płuc, proteinozy pęcherzyków płucnych i nadciśnienia płucnego głównie u dzieci i młodzieży z chorobą Stilla leczonych inhibitorami IL-6 i IL-1, w tym produktem Kineret. Wydaje się, że pacjenci z trisomią 21 stanowią znaczny odsetek tych przypadków.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ekspert kliniczny wskazał, że na podstawie rejestrów, antagoniści receptora IL-1 (do tej grupy należy ANA) są skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia, a skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków w Polsce są podobne jak w innych krajach. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Kineret u pacjentów z chorobą Stilla za pozytywną. Wskazano, iż korzystne efekty zdrowotne wykazane w badaniach z i bez grupy kontrolnej przeważają nad zidentyfikowaną potencjalnie zwiększoną częstotliwością wystąpienia toksycznych powikłań wątrobowych w tej grupie pacjentów.

#### Konkurencyjność cenowa

W przypadku dzieci poniżej 2 r.ż. w ocenianym wskazaniu nie ma aktywnego leczenia alternatywnego, natomiast u dzieci od 2 r.ż. alternatywną technologią może być kanakinumab.

W zleceniu Ministra Zdrowia zidentyfikowano rozbieżności między wskazaną ceną 1 opakowania leku Kineret a 28 ampułkostrzykawek, a całkowitym kosztem

2-miesięcznej terapii, w związku z tym koszt terapii anakinrą przedstawiono w 2 wariantach. Koszt 2-miesięcznej terapii anakinrą jest [REDAKTOWANE] od kosztu stosowania technologii alternatywnej.

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

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5-10 pacjentów (według opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję) przez 2 miesiące jest relatywnie niski.

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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, można stwierdzić, że dla ocenianego wskazania, dla pacjentów w wieku od 8 miesiąca życia do 2 r.ż. w Polsce nie ma technologii alternatywnej. Natomiast w wieku od 2 do 18 r.ż. technologią alternatywną w ramach RDTL dla ANA we wnioskowanym wskazaniu może być KAB.

**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.422.47.2019 „Kineret (anakinra) we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 3 lipca 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Swedish Orphan Biovitrum AB).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Swedish Orphan Biovitrum AB) 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:** (Swedish Orphan Biovitrum AB).





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości  
nr 209/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Bavencio (awelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek  
Merkla (ICD-10: C44)**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44).*

### **Uzasadnienie**

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

*Rak z komórek Merkla (MCC) jest bardzo rzadko występującym nowotworem skóry o wysokiej złośliwości, wywodzącym się z komórek neuroendokrynnych (komórek Merkla). Zapadalność na MCC występuje na poziomie 0,1-0,4/100 000 osób. Ten rodzaj nowotworu złośliwego skóry występuje niemal czterdzieści razy rzadziej w porównaniu z czerniakiem złośliwym. Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia populacja docelowa analizowanego wniosku obejmuje pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla niekwalifikujących się do chemioterapii, w IV stopniu zaawansowania choroby. U 5-12% nowo zdiagnozowanych pacjentów rak ten jest rozpoznawany w IV stopniu zaawansowania. Na podstawie danych zebranych przez Komitet AJCC, 2-letnie przeżycie pacjentów w tym stopniu zaawansowania nie przekracza 26%.*

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*U pacjentów z IV stopnie zaawansowania choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych, u których stan zdrowia pozwala, należy rozważyć chemioterapię, do najczęściej stosowanych należą: cisplatyna, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, 5-fluorouracyl czy cyklofosfamid. W leczeniu przerzutowego MCC zalecane jest również stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego: anty-PD-1 (pembrolizumab) i anty-PD-L1 (awelumab).*

*O możliwej skuteczności awelumabu świadczy jedno jednoramienne badanie II fazy JAVELIN Merkel 200. Opublikowane wyniki badania przedstawiają analizę*



przeprowadzoną w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (IV stopień), którzy nie otrzymali uprzednio leczenia systemowego - uwzględniono w niej ocenę 39 pacjentów leczonych awelumabem. W ramach analizy skuteczności leczenia uwzględniono 29 pacjentów z co najmniej 3-miesięcznym okresem obserwacji. Mediana obserwacji wyniosła 5,1 miesiąca (zakres 0,3-11,3 miesiąca), a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 12 tygodni (zakres 2,0-49,9 tygodnia). Wyniki analizy wykazały, że 3-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badanej populacji wyniósł 67% (95%CI: 48; 80), a mediana PFS wyniosła 9,1 miesiąca (zakres: 1,9-nie do oszacowania). Łącznie obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 62,1% pacjentów (95%CI: 42,3; 79,3), w tym 4 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie (CR). Wśród 18 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie odsetek odpowiedzi o czasie trwania co najmniej 3 miesiące wyniósł 93% (95%CI: 61; 99), natomiast odsetek odpowiedzi o czasie trwania co najmniej 6 miesięcy wyniósł 83% (95%CI: 49; 96). Mediana czasu trwania odpowiedzi oraz przeżycie całkowite (OS) nie były możliwe do oszacowania (dopiero dłuższe obserwacje umożliwią przeprowadzenie pełnej analizy).

#### Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo terapii awelumabem zostało ocenione na podstawie wyników dla 39 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem dowolnego stopnia nasilenia odnotowano u 28 pacjentów (71,8%), w tym 8 pacjentów (20,5%) miało zdarzenia niepożądane stopnia 3. Nie wystąpiły zdarzenia stopnia 4. Sześciu pacjentów (15,4%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. W trakcie trwania badania zmarło 2 pacjentów. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem. Najczęściej występującymi objawami były zmęczenie (9/28) i reakcje związane z infuzją (9/28). Informacje zawarte w ChPL wskazują, iż do najczęstszych działań niepożądanych awelumabu należą: zmęczenie (32,4%), nudności (25,1%), biegunka (18,9%), zmniejszenie apetytu (18,4%), zaparcie (18,4%), działania niepożądane związane z infuzją (17,1%), zmniejszenie masy ciała (16,6%) i wymioty (16,2%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Przy braku skutecznych terapii w przerzutowym raku z komórek Merkla awelumab jest lekiem dającym szansę na długotrwałe przeżycia u części chorych.

#### Konkurencyjność cenowa

W związku z faktem, że produkt Bavencio nie jest obecnie finansowany na terenie Polski, brak jest dodatkowych danych refundacyjnych i sprzedażowych umożliwiających weryfikację przedstawionych w zleceniu kosztów leku oraz przeprowadzenie alternatywnego oszacowania. Wydatki związane

z finansowaniem awelumabu w populacji docelowej są [REDAKTOWANE] pembrolicumabu w tej grupie chorych.

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

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych przyjęto dwa warianty liczebności populacji docelowej – 15 i 50 osób rocznie. Wydatki związane z finansowaniem awelumabu w populacji docelowej są wysokie. Z uwagi na brak szczegółowej definicji najlepszego leczenia wspomagającego stosowanego przy braku aktywnego leczenia, odstąpiono od szacowania kosztów tego komparatora.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje wytycznych klinicznych: polskie PTOK 2018, amerykańskie NCCN 2019, europejskie EDF/EADO/EORTC 2015 oraz brytyjskie NICE 2018. Wytyczne wskazują, że aktualnie nie można wyznaczyć standardowego postępowania w przerzutowym MCC. Z uwagi, że większość stosowanych terapii ma charakter paliatywny, podkreśla się znaczenie włączania pacjentów do badań klinicznych. Zaleca się stosowanie immunoterapii w postaci inhibitorów PD-L1/PD-1, do których należą awelumab i pembrolicumab – uwzględnione w wytycznych polskich i amerykańskich NCCN oraz niwolumab wymieniany jedynie przez rekomendacje amerykańskie. W przypadku chemioterapii cytotoksycznej zwraca się uwagę na krótki okres utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, a radioterapię i leczenie chirurgiczne ogranicza się do wybranych grup chorych.

Biorąc pod uwagę informacje otrzymane z Ministerstwa Zdrowia o charakterystyce populacji docelowej, jako technologie alternatywne dla awelumabu w ocenianym wskazaniu (przerzutowy rak z komórek Merkla u chorych, u których nie można zastosować chemioterapii) przyjęto pembrolicumab oraz brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

#### Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku Bavencio (awelumab) w leczeniu przerzutowego raka z komórek Merkla jest jego skuteczność. Awelumab jest jedynym obecnie zarejestrowanym w Europie, skutecznym lekiem sierocym w leczeniu zaawansowanej postaci tego bardzo rzadkiego nowotworu, dającym szansę na długotrwałe przeżycia chorych.

**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.422.45.2019 „Bavencio (awelumab) we wskazaniu: przerzutowy rak z komórek Merkla (ICD-10: C44)”. Data ukończenia: 3 lipca 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Merck Serono Europe Limited).*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Merck Serono Europe Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 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:** (Merck Serono Europe Limited).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 210/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Intratect (Immunoglobulinum humanum normale), roztwór do infuzji, fiolka à 5g/100ml, we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0), pod warunkiem krótkotrwałego leczenia w warunkach szpitalnych u pacjentów z objawami zagrażającymi życiu oraz istnienia przeciwwskazań do włączenia do programu leczenia immunoglobulinami (B.67).*

#### Uzasadnienie

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

*Miastenia jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego. Choroba może mieć przebieg kończący się śmiercią z powodu niewydolności oddechowej w przebiegu przetłomu miastenicznego lub cholinergicznego. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przetłomu miastenicznego i zgonu.*

*Wniosek dotyczy pacjenta w wieku 70 lat, leczonego uprzednio Mestinonem (pyridostygminą) i plazmaferezami. Brak pełnej dokumentacji medycznej oraz brak opinii ekspertów klinicznych dotyczących omawianego przypadku nie pozwala na precyzyjne określenie istotności stanu klinicznego oraz przeciwwskazań do włączenia do istniejącego programu leczenia immunoglobulinami (B.67).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Mechanizm działania wnioskowanej technologii w innych przypadkach niż leczenie substytucyjne nie został w całości zbadany, obejmuje on jednak modulację immunologiczną. Dostępne dowody naukowe (metaanalizy: Ortiz-Salas 2016 oraz Schneider-Gold 2005, a także przegląd systematyczny Gajdos 2012) wskazują na wyższą skuteczność immunoglobulin dożylnych (IVIg)*



względem placebo w leczeniu zaostrzenia miastenii oraz porównywalną skuteczność względem plazmaferezy (PE) w skali MMS (Myasthenic Muscle Score), skali QMGS (Quantitative Myasthenia Gravis Score), czasu hospitalizacji oraz czasu wspomagania wentylacji.

Wytyczne kliniczne (Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016, ABN 2015) wskazują, że immunoglobuliny są odpowiednie do krótkotrwałego leczenia u pacjentów z objawami zagrażającymi życiu (niewydolność oddechowa lub dysfagia; przed operacją ze znaczną dysfunkcją opuszki; gdy potrzebna jest szybka reakcja na leczenie; gdy inne metody leczenia są niewystarczająco skuteczne; przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami, jeśli lekarz uzna to za konieczne, aby zapobiec zaostrzeniom lub je zminimalizować). Można je również stosować w przypadku odpornej miastenii oprócz leczenia immunosupresyjnego lub plazmaferezy. Immunoglobuliny i plazmafereza są prawdopodobnie równie skuteczne w leczeniu ciężkiej uogólnionej miastenii. Skuteczność immunoglobulin jest mniej pewna w łagodniejszej postaci miastenii lub miastenii oka. Wybór między plazmaferezą a immunoglobulinami zależy od indywidualnych czynników pacjenta (np. plazmafereza nie może być stosowana u pacjentów z sepsą, a immunoglobuliny przy niewydolności nerek) i dostępności każdej z tych technologii. Ponadto, dożylnie immunoglobuliny powinny być stosowane tylko w przypadku znaczących objawów miastenii w warunkach szpitalnych. Nie powinno się stosować immunoglobulin jako terapii podtrzymującej.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Dostępne dowody naukowe nie wskazują na istotne statystycznie różnice pod względem częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą IVIg, a grupą PE (Ortiz-Salas 2016, Liew 2014), na mniej poważne zdarzenia niepożądane w grupie IVIg niż w przypadku PE (Gajdos 2012) lub brak wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie IVIg (Schneider-Gold 2005).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Intratect nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny w oparciu o przesłanki rejestracyjne. W oparciu o dowody naukowe wydaje się, że skuteczność wnioskowanej technologii jest nie niższa niż komparatorów, a profil bezpieczeństwa porównywalny lub nawet nieco korzystniejszy.

#### Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) nie jest aktualnie refundowany w Polsce i nie zidentyfikowano leków generycznych, dlatego konkurencyjność cenowa nie jest możliwa do oceny.

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

*Ze względu na rzadkość występowania choroby nie należy się spodziewać nadmiernego obciążenia dla płatnika publicznego.*

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

*Wytyczne kliniczne wskazują, że leczenie uogólnionej miastenii należy rozpocząć od pirydostygminy, a w przypadku braku odpowiedzi należy włączyć prednizon, inne kortykosteroidy lub leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, rytuksymab). Jeżeli wystąpi brak odpowiedzi na leczenie lub pojawią się skutki uboczne po podaniu kortykosteroidów, po konsultacji z ekspertem, można również rozważyć m.in. plazmaferezę. Immunoglobuliny są odpowiednie do krótkotrwałego leczenia u pacjentów z objawami zagrażającymi życiu oraz są prawdopodobnie równie skuteczne jak plazmafereza w leczeniu ciężkiej uogólnionej miastenii. Ponadto, dożylna immunoglobulina powinna być stosowana tylko w przypadku znaczących objawów miastenii w warunkach szpitalnych. Nie powinno się stosować immunoglobulin jako terapii podtrzymującej.*

*Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, identyfikacja alternatywnej interwencji, która mogłaby stanowić aktywne leczenie w warunkach polskich nie była możliwa. Wobec powyższego, jako prawdopodobny komparator przyjęto najlepsze leczenie podtrzymujące, w odniesieniu do którego dowody naukowe wskazują na wyższą skuteczność leczenia immunoglobulinami dożylnymi.*

**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.422.46.2019 „Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 4 lipca 2019 r.





---

**Opinia Rady Przejrzystości  
nr 211/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku  
w sprawie substancji czynnej posaconazolum we wskazaniach  
pozarejestacyjnych**

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną posaconazolum we wskazaniach pozarejestacyjnych:*

*I. finansowanych w ramach listy aptecznej:*

- *ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- *chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- *nowotwory lite u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*

*II. finansowanych w ramach katalogu chemioterapii:*

- *ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka – u dzieci do 18 roku życia:*
  - *otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub*
  - *wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- *chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia:*
  - *otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub*
  - *wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- *nowotwory lite - u dzieci do 18 roku życia:*
  - *otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub*



- wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii.

#### **Uzasadnienie**

*Pozakonazol stanowi standard profilaktyki przeciwgrzybiczej w chorobach wymienionych we wniosku. Opinia Rady jest zgodna z wydaną poprzednio Opinią Rady Przejrzystości nr 241/2016.*

#### **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 oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.31.2019, Aneks do raportu nr: OT.434.43.2016, „Pozakonazol we wskazaniach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 2 lipca 2019 r.