



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.44.2019.MKZ

Protokół nr 42/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 21 października 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Z upoważnienia prowadzącego posiedzenie, Rafała Niżankowskiego, posiedzenie otworzył Michał Myśliwiec o godzinie 10:15.

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

1. Anna Cieślik
2. Tomasz Młynarski
3. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie od pkt.1 do części 3 oraz od pkt. 9 do 15 porządku obrad
4. Jakub Pawlikowski
5. Rafał Suwiński
6. Piotr Szymański
7. Dariusz Tereszowski-Kamiński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.
3. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Profilaktyka wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych na lata 2020-2022” (woj. zachodniopomorskie).
4. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program polityki zdrowotnej - wczesnego wykrywania raka jelita grubego 2020-2022” (m. Kalisz).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniach:



- nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: 71.9).
 8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: 71.9)
 9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Proteza całkowita górna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach. Proteza całkowita dolna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach.” jako świadczenia gwarantowanego.
 10. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniu: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.
 11. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną bisoprololum we wskazaniu: tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r. ż.
 12. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną chlorambucilum we wskazaniu: amyloidoza.
 13. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.
 14. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.
 15. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum + acidum clavulanicum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.
 16. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sulfamethoxazolium+trimethoprimum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów leczonych cuklofosfamidem – profilaktyka.
 17. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną diclofenacum we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL.
 18. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.
 19. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.
 20. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
 21. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w zakresie leków Opdivo i Keytruda, w związku z czym Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) wyłączyła go z udziału w pracach w zakresie pkt. 5, 6 i 7 porządku obrad.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Z uwagi na spóźnienie Rafała Nizankowskiego, temat prezentowany przez niego został przeniesiony na koniec posiedzenia.

Zmieniony porządek obrad:

1. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.
3. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program polityki zdrowotnej - wczesnego wykrywania raka jelita grubego 2020-2022” (m. Kalisz).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: 71.9).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: 71.9)
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Proteza całkowita górna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach. Proteza całkowita dolna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach.” jako świadczenia gwarantowanego.
9. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniu: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.
10. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną bisoprololum we wskazaniu: tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r. ż.
11. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną chlorambucilum we wskazaniu: amyloidozą.
12. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.
13. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

14. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum + acidum clavulanicum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.
15. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sulfamethoxazolium+trimethoprimum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów leczonych cuklofosfamidem – profilaktyka.
16. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną diclofenacum we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL.
17. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.
18. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.
19. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Profilaktyka wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych na lata 2020-2022” (woj. zachodniopomorskie).
20. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
21. Zakończenie posiedzenia.

Rada jednogłównie (7 głosów „za”) zatwierdziła zmieniony porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował informacje o leku Cabometyx (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia raka nerki, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W trakcie prezentacji analitycznej na posiedzenie przybył Artur Zaczyński, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

W ramach dyskusji Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Piotr Szymański oraz Jakub Pawlikowski zmodyfikowali treść zaproponowanego stanowiska, po czym Prowadzący zarządził głosowanie w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (8 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji omówił dane o programie polityki zdrowotnej miasta Kalisza w zakresie wczesnego wykrywania raka jelita grubego.

W trakcie prezentacji analitycznej na posiedzenie przybyli Rafał Niżankowski i Anetta Undas, którzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.

Michał Myśliwiec przekazał prowadzenie posiedzenia Rafałowi Niżankowskiemu.

Propozycję opinii Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła warunkowo pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Na wstępie głos zabrał Rafał Niżankowski, po czym analityk Agencji streścił raport dot. leku Opdivo (RDTL) we wskazaniu dotyczącym chłoniaka Hodgkina.

Decyzją Prowadzącego posiedzenie, Rada w dalszej kolejności wysłuchała prezentacji analitycznej do następnego tematu.

Ad 5. Analityk Agencji podsumował raport dot. leku Keytruda (RDTL) we wskazaniach dotyczących nawracającego i opornego chłoniaka szarej strefy oraz chłoniaka śródpiersia.

c.d. Ad 4 i Ad 5. Propozycje opinii Rady przedstawił Piotr Szymański.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji opinii Rady, dotyczącej leku Opdivo, udział brali: Michał Myśliwiec, Piotr Szymański oraz Rafał Niżankowski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię w sprawie leku Keytruda (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. i Ad 7. Tytułem wstępu głos zabrał Artur Zaczyński, następnie analityk Agencji omówił najważniejsze informacje odnośnie leków Keytruda i Avastin (RDTL) we wskazaniu dotyczącym glejaka wielopostaciowego.

Propozycje opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

W trakcie dyskusji, dotyczącej leku Keytruda, Michał Myśliwiec, Artur Zaczyński, Piotr Szymański oraz Rafał Niżankowski dokonali zmiany w treści zaproponowanej opinii, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Wobec braku innych głosów, dotyczących opinii w sprawie leku Avastin, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, decyzją Prowadzącego Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu, ze względu na konflikt interesów odnośnie leku Keytruda oraz fakt, że obydwa leki są stosowane w ramach terapii skojarzonej) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji podsumował dane z raportu dot. zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Proteza całkowita górna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach. Proteza całkowita dolna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach.” jako świadczenia gwarantowanego.

Propozycję stanowiska przedstawiła Anetta Undas.

W ramach dyskusji Jakub Pawlikowski, Anetta Undas, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec oraz Piotr Szymański sformułowali finalną wersję stanowiska Rady, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr7 do protokołu).

Ad 9. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniu: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory, przedstawiła Anetta Undas.

Rafał Niżankowski przekazał prowadzenie Michałowi Myśliwcowi.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Rafał Niżankowski i Artur Zaczyński nie brali udziału w posiedzeniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną bisoprololum we wskazaniu: tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r. ż., przedstawiła Anna Cieślik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Rafał Niżankowski i Artur Zaczyński nie brali udziału w posiedzeniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 11. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną chlorambucilum we wskazaniu: amyloidoza, przedstawiła Anna Cieślik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Rafał Niżankowski i Artur Zaczyński nie brali udziału w posiedzeniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 12. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego, przedstawiła Anna Cieślik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Rafał Niżankowski i Artur Zaczyński nie brali udziału w posiedzeniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 13. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka, przedstawił Tomasz Młynarski.

Głos zabrał Michał Myśliwiec, po czym zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Rafał Niżankowski nie brał udziału w posiedzeniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

Na posiedzenie wrócił Rafał Niżankowski.

Ad 14. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum + acidum clavulanicum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka, przedstawił Tomasz Młynarski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

Ad 15. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sulfamethoxazolum+trimethoprimum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów leczonych cuklofosfamidem - profilaktyka, przedstawił Tomasz Młynarski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 14 do protokołu).

Ad 16. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną diclofenacum we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL, przedstawił Jakub Pawlikowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 15 do protokołu).

Michał Myśliwiec przekazał prowadzenie Rafałowi Niżankowskiemu.

Ad 17. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, przedstawił Jakub Pawlikowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 16 do protokołu).

Ad 18. Propozycję opinii, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach, przedstawił Jakub Pawlikowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 17 do protokołu).

Ad 19. Propozycję opinii Rady o programie polityki zdrowotnej woj. zachodniopomorskiego w zakresie profilaktyki wad postawy przedstawił Rafał Niżankowski.

W dyskusji głos zabrali: Michał Myśliwiec, Artur Zaczyński, Jakub Pawlikowski, Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński oraz Piotr Szymański, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 18 do protokołu).

Ad 20. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 18 listopada br.

Ad 21. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 13:48.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 94/2019 z dnia 21 października 2019 roku
w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach
programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Cabometyx (cabozantinibum), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954,*
- *Cabometyx (cabozantinibum), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947,*
- *Cabometyx (cabozantinibum), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961,*

w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- *Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954*
- *Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947*
- *Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961*

Lek jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” w II linii leczenia (jednym z kryteriów włączenia do programu jest udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą



immunoterapią cytokin. Aktualny wniosek dotyczy rozszerzenia finansowania na I linię leczenia.

Dowody naukowe

Odnaleziono jedno badanie II fazy z randomizacją (CABOSUN, Choueiri 2017), bezpośrednio porównujące kabozatynib z sunitynibem w I linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego (pierwotnie uogólnionego lub nawrotowego) raka nerki oraz przeprowadzono metaanalizę sieciową pośrednio porównującą kabozantynib z temsirolimusem i pazopanibem. Liczebność chorych w tym badaniu była niewielka (79 osób otrzymało kabozantynib). Wyniki badania CABOSUN pokazują istotną statystycznie większą skuteczność terapii kabozantynibem w porównaniu do terapii sunitynibem w zakresie czasu do progresji w grupie pośredniego ryzyka. Zysk w grupie wysokiego ryzyka nie był znamienny statystycznie (Choueiri 2016). Jednocześnie, nie odnotowano różnic w przeżyciach całkowitych między porównywanymi grupami. Podobnie,

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych stosujących kabozatynib należą biegunka, zmęczenie i wzrost stężenia AST. W badaniu CABOSUN nie oceniono jakości życia pacjentów.

Problem ekonomiczny

Finansowanie kabozantynibu w I linii leczenia chorych na raka nerki wiązałoby się ze znacznymi obciążeniami płatnika publicznego.

wydatki płatnika publicznego wynikające z objęcia refundacją Cabometyxu we wnioskowanym wskazaniu wyniosłyby

SMC i HAS nie zarekomendowało stosowania kabozantynibu u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

Główne argumenty decyzji

Nie udokumentowano zysku w zakresie przeżyć całkowitych w badaniu porównującym kabozantynib z sunitynibem w I linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka nerki. Wyniki badania CABOSUN, przeprowadzonego w niewielkiej liczbie grupie chorych, pokazują istotną statystycznie większą skuteczność terapii kabozantynibem w porównaniu do terapii sunitynibem w zakresie czasu do progresji, jednak opublikowane badania wskazują, że zysk ten dotyczył tylko podgrupy chorych pośredniego ryzyka według International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) oraz podgrupy chorych z rozsiewem do kości. U ogółu chorych zysk w zakresie czasu do progresji był niewielki (+ 2,6 miesiąca) co budzi wątpliwości co do jego znaczenia klinicznego przy braku wykazanych różnic w przeżyciu całkowitym. W badaniu nie oceniono jakości życia pacjentów. Lek finansowany jest obecnie w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerki. Wprowadzenie go do I linii leczenia wiązałoby się ze znacznymi obciążeniami finansowymi dla płatnika publicznego. Analizy farmakoekonomiczne wykazały, że stosowanie kabozantynibu w I linii leczenia chorych na uogólnionego raka nerki

Uwagi Rady:

Najnowsze zalecenia NCCN, w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka w IV stopniu zaawansowania raka nerki, rekomendują w I linii leczenia, na pierwszym miejscu, zastosowanie terapii immunologicznej (niwolumab+ipilimumab lub aksytynib+pembrolizumab), podczas gdy kabozantynib wymieniany jest na 3 pozycji.

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.4331.44.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Data ukończenia: 9 października 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen 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: Ipsen Poland Sp. z o. o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 339/2019 z dnia 21 października 2019 roku

w sprawie substancji czynnej mycophenolas mofetil we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Uzasadnienie

Wymieniona substancja czynna została pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości 21 listopada 2016 r. (ORP nr 339/2016). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych. Od czasu wydania poprzedniej opinii nie ukazały się żadne istotne publikacje mogące mieć wpływ na istotną zmianę jej treści. U pacjentów z niedoborami odporności, zarówno pierwotnymi, jak też spowodowanymi działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą, obserwuje się zwiększoną liczbę chorób autoimmunizacyjnych przebiegających z cytopeniami, czasem zagrażających życiu. Cytopenie występują też w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS). Podstawą leczenia tych chorób są glukokortykosteroidy i immunoglobuliny. Mykofenolan mofetylu (MMF) może być stosowany w przypadkach opornych na te leki. Siła dowodów naukowych na skuteczność MMF w omawianych chorobach jest niska, brak rekomendacji i wytycznych klinicznych do stosowania ww. substancji w analizowanym wskazaniu.

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, Aneks do raportu nr: OT.4321.53.2019 „Mykofenolan mofetylu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego”.
Data ukończenia: 14 października 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 340/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie substancji czynnej amoxicillinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną amoxicillinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie w odniesieniu do Amoxicillinum w podanym wskazaniu w 2014 r. i 2016 r. Uznano wówczas, że w świetle dostępnych badań naukowych i przeglądów systematycznych leki zawierające wskazaną substancję czynną mogą być użyteczne w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Dla przykładu badanie Kuruvilla 2013 wykazało zasadność stosowania amoksycyliny w profilaktyce przy przejściowej hipoglobulinemii występującej u dzieci oraz selektywnym niedoborze podklas IgG. Za finansowaniem leków zawierających wskazaną substancję czynną w omawianym wskazaniu przemawiają także opinie ekspertów klinicznych oraz wieloletnia praktyka kliniczna. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się ogólnie do zasad stosowania antybiotyków w profilaktyce infekcji bakteryjnych u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (niemieckie DGHO 2016) oraz u pacjentów z neutropenią chorych na nowotwór (amerykańskie IDSA 2016).

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych dowodów naukowych. Odnaleziono natomiast zostały nowe rekomendacje. Amerykańskie wytyczne IDSA/ASCO 2018 dotyczące profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej u dorosłych pacjentów z immunosupresją związaną z leczeniem przeciwnowotworowym zalecają profilaktykę z zastosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z wysokim ryzykiem gorączki neutropeniczej lub głębokiej, przewlekłej neutropenii. Nie zaleca się zaś rutynowo profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z guzami litymi. Z kolei wytyczne kanadyjskie



(CPA 2018) nie odnoszą się do zastosowania antybiotyków, lecz do ogólnych zasad przestrzegania higieny oraz zminimalizowania ryzyka zakażenia.

Zaznaczenia wymaga, że wybór antybiotyku powinien być dokonany w oparciu o lokalne mapy antybiotykooporności w aspekcie racjonalnego ich wykorzystania i selekcjonowania szczepów opornych (DGHO 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, Aneks do raportu nr: OT.434.57.2016 „Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka”. Data ukończenia: 16 października 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 341/2019 z dnia 21 października 2019 roku
w sprawie substancji czynnych amoxicillinum + acidum clavulanicum
we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów
z niedoborami odporności - profilaktyka

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne amoxicillinum + acidum clavulanicum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie w odniesieniu do Amoxicillinum + Acidum clavulanicum w podanym wskazaniu w 2014 r. i 2016 r. Uznano wówczas, że w świetle dostępnych badań naukowych i przeglądów systematycznych leki zawierające wskazane substancje czynne mogą być użyteczne w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Dla przykładu badanie Castagnola 2013 wykazało znaczące klinicznie efekty stosowania profilaktyki antybiotykowej składającej się z amoksycyliny + kwas klawulanowy w redukcji wystąpienia gorączki oraz infekcji u dzieci z neutropenią spowodowaną leczeniem nowotworu (zwłaszcza z ostrą białaczką oraz nieprzyjmujących hematopoetycznych czynników wzrostu). Za finansowaniem leków zawierających wskazane substancje czynne w omawianym wskazaniu przemawiają także opinie ekspertów klinicznych oraz wieloletnia praktyka kliniczna. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się ogólnie do zasad stosowania antybiotyków w profilaktyce infekcji bakteryjnych u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (niemieckie DGHO 2016) oraz u pacjentów z neutropenią chorych na nowotwór (amerykańskie IDSA 2016). W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych dowodów naukowych. Odnaleziono natomiast zostały nowe rekomendacje. Amerykańskie wytyczne IDSA/ASCO 2018 dotyczące profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej u dorosłych pacjentów z immunosupresją związaną z leczeniem przeciwnowotworowym zalecają profilaktykę z zastosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej lub głębokiej, przewlekłej neutropenii. Nie zaleca się zaś rutynowo profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z guzami litymi. Z kolei wytyczne kanadyjskie (CPA



2018) nie odnoszą się do zastosowania antybiotyków, lecz do ogólnych zasad przestrzegania higieny oraz zminimalizowania ryzyka zakażenia.

Zaznaczenia wymaga, że wybór antybiotyku powinien być dokonany w oparciu o lokalne mapy antybiotykooporności w aspekcie racjonalnego ich wykorzystania i selekcjonowania szczepów opornych (DGHO 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, Aneks do raportu nr: OT.434.57.2016 „Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka”. Data ukończenia: 16 października 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 342/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie substancji czynnych sulfamethoxazolum + trimethoprimum we wskazaniu pozarejestracyjnym: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne sulfamethoxazolum + trimethoprimum we wskazaniu pozarejestracyjnym: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w odniesieniu do Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (SMX + TMP) w podanym wskazaniu w 2016 r. Podkreślono wówczas, że wieloletnie doświadczenie kliniczne oraz nieliczne dane z piśmiennictwa (Gupta 2008) wskazują na skuteczność tej substancji czynnej w profilaktyce zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Zaznaczono, że stosowanie SMX + TMP w profilaktyce zakażeń jest obowiązującym standardem klinicznym w leczeniu cyklofosfamidem pacjentów tzw. podwyższonego ryzyka. Również eksperci krajowi uznali, że SMX + TMP jest najbardziej rekomendowanym chemioterapeutykiem podawanym w tym wskazaniu u pacjentów leczonych immunosupresyjnie. Związane jest to z szerokim spektrum działania i potwierdzoną klinicznie wysoką skutecznością w zapobieganiu szczególnie zakażeniom oportunistycznym.

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących kotrymoksazolu (tj. SMX + TMP) w ramach profilaktyki zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Odnaleziono natomiast badanie Schmajuk 2018 odnoszące się do sposobów postępowania w ramach profilaktyki zakażeń Pneumocystis jirovecii (PJP) wśród pacjentów z chorobami reumatycznymi otrzymujących leki immunosupresyjne wysokiego ryzyka. Wśród 316 pacjentów włączonych do badania 124 (39%) otrzymywało profilaktykę PJP. Pacjenci stosujący cyklofosfamid, co autorzy badania zidentyfikowali jako związane z wysokim ryzykiem wystąpienia PJP, stanowili 9,4% populacji. Wśród pacjentów stosujących cyklofosfamid (30) profilaktykę PJP zastosowano u 23 (77%). W publikacji nie podano, jakie leki zastosowano



w tej grupie, ale w ogólnej populacji stosowano przede wszystkim kotrymoksazol (73%). Autorzy badania nie zidentyfikowali jakichkolwiek przypadków zakażenia PJP w ciągu 640 pacjentolat obserwacji. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów stosujących kotrymoksazol wyniosło zaś 3% na osobę rocznie (8 przypadków na 275 osobolat). Połowa działań (4/8) została uznana za ciężkie.

Dodatkowo, odnaleziono dwie nowe rekomendacje praktyki klinicznej. Wytyczne ASCO/IDSA 2018 wskazują, iż cyklofosfamid stosowany w dawce $\geq 1\text{g/m}^2$ jest czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę przy ocenie ryzyka wystąpienia epizodów gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych. W przypadku chorych z wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej lub wyczerpującej, przedłużającej się neutropenii zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej, w ramach której leki z grupy fluorochinolonów są preferowane względem SMX + TMP ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa. Z kolei profilaktyka przeciwgrzybicza, przede wszystkim SMX + TMP, jest zalecana u pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii związane z $>3,5\%$ ryzykiem zachorowania na zapalenie płuc spowodowane PJP. Natomiast wytyczne NCCN 2019 wskazują, że w trakcie trwania neutropenii należy rozważyć zastosowanie fluorochinolonów, a w razie ich nietolerancji – SMX + TMP (lub cefalosporynę). Wytyczne te nie wymieniają bezpośrednio cyklofosfamidu jako leku, którego stosowanie wiąże się z koniecznością stosowania profilaktyki zakażeń. Wskazują jednak, że stosowanie leków hamujących limfocyty T (cyklofosfamid wykazuje takie właściwości) jest związane z wysokim ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc spowodowanego PJP oraz potrzebą profilaktyki z wykorzystaniem SMX-TMP. Należy w związku z tym zauważyć, że ChPL produktów zawierających cyklofosfamid zawierają ostrzeżenie o wysokim ryzyku wystąpienia neutropenii i konieczności wprowadzeniu w takim przypadku profilaktyki zakażeń.

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, Aneks do raportu nr: BOR.434.26.2016 Raport nr: OT.4321.43.2019 „Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka”. Data ukończenia: 16 października 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 343/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie substancji czynnej diclofenacum we wskazaniu pozarejestacyjnym: ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną diclofenacum we wskazaniu pozarejestacyjnym: ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Leczenie bólu w przebiegu chorób nowotworowych polega na indywidualnym wyborze analgetyku adekwatnego do natężenia bólu. Zgodnie z drabiną analgetyczną WHO, leczenie rozpoczyna się od leków ze stopnia I, czyli paracetamolu i NLPZ. Stosowanie diklofenaku w powyższym wskazaniu ma uzasadnienie zarówno w wynikach badań naukowych, jak i w zaleceniach praktyki klinicznej.

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego z 2016 roku odnaleziono 4 nowe publikacje, w tym 3 przeglądy systematyczne i 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Huang 2019, Christoforou 2019, Derry 2017), które uwzględniają również wcześniejsze badania RCT (Minotti 1989, Ventafridda 1990, Corli 1993) stanowiące podstawę poprzedniej opinii Rady. W metaanalizie sieciowej oraz przeglądach systematycznych wykazano skuteczność diklofenaku w leczeniu bólu, przede wszystkim w porównaniu do placebo. W zakresie bezpieczeństwa w jednym badaniu (Panutti 1999) wskazano, że zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12% pacjentów, a w innych badaniach zdarzenia niepożądane w grupie diklofenaku nie wystąpiły (Ventafrida 1990a) lub nie było dostępnych danych (Mohammadinejad 2015 i Minotti 1989). Wśród zdarzeń niepożądanych raportowano głównie uczucie pieczenia/bólu gardła oraz wymioty.

Wszystkie odnalezione wytyczne (PTBB, PTMP, PTOK, PTMR, PTaiT 2017, ESMO 2018, WHO 2018), wskazują, że leczenie przeciwbólowe należy rozpocząć od leków wskazanych według drabiny analgetycznej WHO odpowiednio do poziomu bólu. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, do których należy również



diklofenak, są zalecane głównie w monoterapii bólu łagodnego lub pomocniczo (jako uzupełnienie terapii opioidami) w bólach o natężeniu umiarkowanym i silnym. Najczęściej w wytycznych nie wskazuje się na poszczególne leki z grupy NLPZ, jedynie w wytycznych PTBB 2017 wśród NLPZ wymieniono m.in. diklofenak. Poza tym, w polskich wytycznych wskazywano, że wybór leku z tej grupy powinien opierać się na indywidualnej ocenie chorego w odniesieniu do przewidywanej skuteczności i bezpieczeństwa [PTOK 2018]. W leczeniu bólu stałego farmakoterapię należy prowadzić w sposób ciągły dla utrzymania stałego stężenia terapeutycznego leków we krwi.

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.4321.41.2019 „Diklofenak we wskazaniu: ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 15 października 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 344/2019 z dnia 21 października 2019 roku

w sprawie substancji czynnej tacrolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

Uzasadnienie

Aktualizacja danych, na których opierała się pozytywna opinia Rady w 2016 roku, pozwoliła odnaleźć kolejne przesłanki wspierające pozytywną opinię Rady w zakresie wnioskowanych wskazań. Analiza odnalezionych przeglądów systematycznych wykazała, że w terapii idiopatycznego zespołu nerczycowego takrolimus jest jednym ze skutecznych leków obok innych immunosupresantów (Zhang 2019, Basu 2018, Fu 2016). Przeglądy systematyczne dotyczące leczenia toczniowego zapalenia nerek również wykazały skuteczność takrolimusu (Kamanamool 2017), w tym jego przewagę nad cyklofosfamidem w zakresie częstości osiągnięcia remisji, natomiast w porównaniu do mykofenolanu mofetylu i azatiopryny nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności. Należy zwrócić również uwagę na ograniczenia wnioskowania: w odnalezionych badaniach i przeglądach systematycznych brak jest informacji czy włączeni do nich pacjenci podejmowali próbę leczenia cyklosporyną, a zatem nie można stwierdzić czy występowała u nich nietolerancja lub nieskuteczność tego leku; brak także informacji czy odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące zespołu nerczycowego odnoszą się do idiopatycznego typu tego schorzenia; przewaga azjatyckiej populacji w odnalezionych przeglądach systematycznych.

W zakresie bezpieczeństwa wyniki badań wskazują, że takrolimus charakteryzował się najlepszym profilem bezpieczeństwa wśród ocenianych leków immunosupresyjnych (Li 2017 i Ren 2017). Może jednak zwiększać ryzyko



nietolerancji glukozy lub rozwoju cukrzycy, a terapia tym lekiem wiąże się z ryzykiem: wystąpienia infekcji, objawów żołądkowo-jelitowych i zahamowania czynności szpiku kostnego (Zhang 2019).

Odnaleziono wytyczne ogólnoeuropejskie (EULAR 2019) dotyczące postępowania w toczniowym zapaleniu nerek, które zalecają stosowanie inhibitorów kalcyneuryny (m. in. takrolimus) w skojarzeniu z mykofenolanem w ciężkim zespole nerczykowym lub w przypadku niepełnej odpowiedzi nerek. Polskie wytyczne PTNFD z 2015 roku dotyczące postępowania u dzieci z zespołem nerczykowym (ZN), które nie zostały ujęte w poprzednim raporcie z 2016 roku, zalecają cyklosporynę (najwyższa siła zaleceń), a następnie takrolimus (TAC) lub mykofenolan mofetylu (MMF) z rekomendacją 1C.

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.4321.42.2019 „Takrolimus we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczykowy w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę oraz toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę”, data ukończenia: 17 października 2019 r. oraz Aneks do opracowania nr: OT.434.51.2016.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 345/2019 z dnia 21 października 2019 roku
w sprawie substancji czynnej sirolimusum we wskazaniu
pozarejestacyjnym: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego
zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów
lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej
steroidoterapii w wysokich dawkach**

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

Uzasadnienie

W wyniku aktualizacji danych, na podstawie których Rada wydała pozytywną opinię w 2016 roku, odnaleziono kolejne dowody wspierające wnioskowanie o zasadności dalszego refundowania sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono 2 badania opisowe spełniające kryteria włączenia.

W badaniu Bevacqua 2019 zaobserwowano poprawę kliniczną u pacjentów pediatrycznych z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjny (ALPS). Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Leczenie przerwano w dwóch przypadkach: w jednym przypadku z powodu braku skuteczności i złej tolerancji, a w drugim przypadku z powodu wystąpienia bakteryjnego zapalenia płuc. Autorzy stwierdzają, że stosowanie niskich dawek inhibitorów mTOR może prowadzić do poprawy klinicznej pacjentów jednocześnie zachowując dobry profil bezpieczeństwa.

W opisie dwóch przypadków dzieci leczonych na cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym przy zastosowaniu syrolimusu (Cayrol 2017) obserwowano szybką odpowiedź w ciągu miesiąca z całkowitym ustąpieniem cytopenii. Nie odnotowano działań niepożądanych. Autorzy stwierdzili, że syrolimus jest skutecznym i bezpiecznym lekiem do kontrolowania dzieci z cytopenią związaną z ALPS.



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, Aneks do raportu nr: OT.4321.54.2019 „Sirolimus we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach”. Data ukończenia: 14 października 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 346/2019 z dnia 21 października 2019 roku

o projekcie programu „Profilaktyka wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych na lata 2020-2022” (woj. zachodniopomorskie)

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Profilaktyka wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych na lata 2020-2022” (woj. zachodniopomorskie), z uwagi na brak podstaw naukowych, aby uznać, iż Wnioskodawca ma szanse uzyskania założonego celu.

Uzasadnienie

Celem opiniowanego programu jest „poprawa stanu zdrowia uczniów V klas szkół podstawowych ze stwierdzonymi zniekształceniami kręgosłupa, uczestniczących w działaniach korekcyjnych”. Założono wykonywanie badań przesiewowych dla identyfikacji dzieci ze skrzywieniami kręgosłupa. Następnie weryfikację pozytywnych wyników przesiewu ma przeprowadzić lekarz ortopeda. Zakwalifikuje on wybrane dzieci do prowadzonych przez fizjoterapeutów ćwiczeń korygujących stwierdzone wady (10 sesji indywidualnych po 30 min lub 10 sesji grupowych po 60 min). Autorzy zakładają „skorygowanie zniekształceń kręgosłupa u co najmniej 30% dzieci uczestniczących w zajęciach korekcyjnych”.

Tymczasem Wnioskodawca nie wykazał aby prawdopodobne było skorygowanie wykrytych dzięki badaniom przesiewowym zniekształceń kręgosłupa u dzieci. Aby było to możliwe w drodze ćwiczeń fizjoterapeutycznych. W przesłanym dokumencie nie wskazano żadnej, wiarygodnej publikacji z pozytywnymi wynikami analogicznego programu przesiewowo dzieci ze skoliozą i korekty wykrytych wad przy pomocy ćwiczeń fizycznych. Dokonane przez Agencję przeszukanie literatury naukowej pozwala zidentyfikować szereg publikacji, które wskazują, iż aktualnie brak jest dowodów naukowych na skuteczność takiego podejścia.

Czołowe w skali globalnej źródło wiarygodnych ocen prowadzonych na całym świecie programów profilaktyki medycznej - amerykańska grupa zadaniowa ds. programów zapobiegawczych USPSTF, w niedawno zaktualizowanych rekomendacjach z roku 2018 stwierdza, iż obecnie dostępne dowody naukowe nie są wystarczające dla oceny bilansu korzyści i szkód związanych z przesiewem



w kierunku wykrycia skoliozy młodzieńczej u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Poparcie dla ww. stanowiska wyraziło również amerykańskie towarzystwo lekarzy rodzinnych - American Academy of Family Physicians (AAFP 2018). Negatywne rekomendacje odnośnie prowadzenia programów przesiewowych w kierunku młodzieńczej skoliozy idiopatycznej opublikował również brytyjski narodowy komitet badań przesiewowych (UK National Screening Committee - UK NSC 2016)

Nawet amerykańskie organizacje zraszające osoby związanych z leczeniem skoliozy u dzieci (SRS/POSNA/AAOS/AAP) zachęcające do ćwiczeń w przypadkach skrzywień kręgosłupa w wydanym w roku 2015 Wspólnym Stanowisku przyznały, iż „do tej pory brak jest wyników prospektywnego, kontrolowanego, randomizowanego badania skryningu populacyjnego skoliozy.

Zastrzeżenia dotyczą obu głównych elementów proponowanego postępowania – wykrywania w drodze badania przesiewowego oraz możliwości uzyskania trwałej korekty wady przy pomocy ćwiczeń fizycznych.

W przeglądzie systematycznym Montgomery (w 1990) wskazuje się na niską wartość predykcyjną wyniku dodatniego standardowego badania przesiewowego w kierunku wad postawy (ok. 5%), co oznacza, że 95% dzieci kierowanych jest w wyniku przesiewu na dalszą diagnostykę niepotrzebnie. Ponadto zgodnie z wynikami wspomnianego przeglądu, częstsze badania przesiewowe zwiększają o ok. 30% liczbę skierowań na dalszą diagnostykę, nie zmieniając liczby ostatecznych rozpoznań. W przeglądzie Sabirin 2010 stwierdzono również, że nie ma silnych dowodów na to, że programy skryningowe są w stanie wykryć skoliozę w młodszym wieku, z niższym wynikiem krzywizny w skali Cobba.

Z kolei w aktualnym (opublikowanym w Archives of Physiotherapy 2019, 9-8) przeglądzie metod ćwiczeń specyficznych dla skoliozy Day i wsp. stwierdzają, iż brak jest dostatecznych dowodów by sugerować, iż specyficzne dla skoliozy ćwiczenia fizjoterapeutyczne mogą skuteczniej niż brak interwencji poprawić kąt Cobba (kąt skrzywienia kręgosłupa) u pacjentów z idiopatyczną skoliozą młodzieńczą.

Rada Przejrzystości zwraca uwagę, iż wielokrotnie w przeszłości negatywnie opiniowała programy wczesnego wykrywania wad postawy. Jednocześnie Rada uważa za bardzo pożyteczne wszelkie działania zwiększające ogólną aktywność fizyczną dzieci i młodzieży, bez wykluczania osób ze skrzywieniami kręgosłupa.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.130.2019 „Profilaktyka wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych na lata 2020-2022” realizowany przez: Województwo Zachodniopomorskie, Warszawa, październik 2019 oraz Aneksu „Programy profilaktyki i korekcji wad postawy u dzieci – wspólne podstawy oceny” z marca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 331/2019 z dnia 21 października 2019 roku o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej – wczesnego wykrywania raka jelita grubego 2020-2022” (m. Kalisz)

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej – wczesnego wykrywania raka jelita grubego 2020-2022” (m. Kalisz), pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Celem programu jest wczesne wykrywanie raka jelita grubego (RJG) u osób w wieku 35-49 oraz 68-75 lat, z grup podwyższonego ryzyka wśród mieszkańców Kalisza. Ma być realizowany w latach 2020-2022. Program obejmuje działania edukacyjne, przeprowadzenie ankiety, konsultacje lekarza gastroenterologa w przypadku dodatniego i/lub obciążającego wywiadu, badanie kału na krew utajoną i, w przypadku wskazań stwierdzonych przez gastroenterologa, kolonoskopię wraz z usuwaniem polipów poniżej 10 mm. Program stanowi uzupełnienie realizowanego obecnie Programu Badań Przesiewowych (PBP) dla wczesnego wykrywania RJG w Polsce na lata 2016-2024, obejmującego osoby bezobjawowe: w wieku 50-65 lat (niezależnie od wywiadu rodzinnego), w wieku 40-49 lat (które mają krewnego pierwszego stopnia, u którego rozpoznano RJG), w wieku 25-49 lat (z rodzin, w których wystąpił dziedziczny RJG, niezwiązany z polipowatością), w systemie z zaproszeniami – osoby w wieku 55-64 lat – niezależnie od występowania lub braku objawów klinicznych sugerujących RJG.

Na terenie Kalisza nie ma żadnej placówki medycznej realizującej ogólnopolski Program Badań Przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego w systemie bez zaproszeń. Natomiast dostępna jest jedna placówka realizująca świadczenia w systemie z zaproszeniami. Przedmiotowy program obejmuje osoby będące w innej grupie wiekowej (bez szczegółowego doprecyzowania kryteriów kwalifikacji) oraz zakłada przeprowadzenie badań stolca na krew utajoną (Fecal Occult Blood Test; FOBT).

Łącznie, w latach 2020-2022, planuje się objąć programem 230 osób. Planowany całkowity koszt realizacji programu został określony na 150 tys. zł.



Rak jelita grubego jest 2. pod względem częstości nowotworem złośliwym w Polsce u obu płci, o ciągle rosnącej zachorowalności i dużej umieralności. Badania przesiewowe uważa się za wskazane i kosztowo-efektywne. Eksperti sugerują, że wszystkie programy tworzone przez jst powinny być objęte kontrolą i wsparciem głównego koordynatora, zbierającego m.in. dane na temat realizacji programów w poszczególnych jst, zajmującego się szkoleniem kadr oraz promocją programów.

Kolonoskopia oraz FOBT uznawane są za skuteczne metody skryningu. Jeden z ekspertów uważa, że kolonoskopię powinno wykonywać się raz w życiu, a testy na krew utajoną w kale - co 2 lata. Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii stwierdził, że programy dotyczące profilaktyki i wczesnego wykrywania raka jelita grubego powinny być jedynie prowadzone oraz współfinansowane przez jst, natomiast tworzeniem ich powinien zająć się Koordynator. Programy w regionach powinny wejść do struktur istniejącego PBP, koordynowanego przez Centrum Onkologii w Warszawie.

Głównym założeniem programu jest „ograniczenie zdrowotnych i społecznych skutków późnego wykrycia raka jelita grubego z badanej populacji poprzez wczesne wykrycie zmian chorobowych u co najmniej 0,3% badanej populacji w trakcie trwania programu”. Cel został sformułowany w sposób bardzo ogólny i w przedstawionej formie jest w istocie niemierzalny. Niezasadne jest przeprowadzenie zarówno testu FOBT, jak i kolonoskopii u wszystkich włączonych uczestników (jeżeli wykonano kolonoskopię, nie trzeba robić FOBT).

Wnioskodawca w sposób zdawkowy odniósł się do prowadzenia akcji informacyjnej, wskazując, że materiały zostaną rozdysponowane w przychodniach POZ świadczących usługę. Informacje zamieszczone zostaną również na stronach internetowych miasta.

Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji. Ocena jakości świadczeń w programie ma być prowadzona m.in. w oparciu o analizę wyników ankiety satysfakcji, której nie załączono.

Wnioskodawca wskazuje zarówno koszty jednostkowe jak i całkowite, które są zgodne z danymi rynkowymi. W projekcie programu przedstawiono również koszt akcji informacyjno-edukacyjnej (7 000 zł). Wskazano, że „budżet nie zawiera kosztów monitorowania i ewaluacji, które przeprowadzone będą przez pracowników merytorycznych Wydziału Spraw Społecznych i Mieszkaniowych Urzędu Miasta Kalisza”.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.131.2019 „Program polityki zdrowotnej – wczesnego wykrywania raka jelita grubego na lata 2020-2022” realizowany przez: Miasto Kalisz, Warszawa, październik 2019 oraz Aneksu „Profilaktyka i wczesne wykrywanie nowotworów jelita grubego – wspólne podstawy oceny”, maj 2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 332/2019 z dnia 21 października 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku

Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS
(ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej
procedury ASCT

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (4 ml), we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Chłoniak Hodgkina należy do stosunkowo rzadkich nowotworów. W Polsce rejestruje się rocznie około 800-1000 nowych zachorowań. Chłoniak Hodgkina należy do poddających się leczeniu i dobrze rokujących nowotworów, niemniej u ok. 10% chorych z postacią wczesną i 25–30% chorych z postacią zaawansowaną, nie udaje się uzyskać trwałej całkowitej remisji.

Produkt leczniczy Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyngą. Oceniane wskazanie można zatem uznać za pozarejestrycyjne. Opdivo był oceniany w Agencji w zbieżnym wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT. W opinii nr 300/2019 z dnia 23 września 2019 roku Rada uznała jego finansowanie, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), za zasadne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dowody naukowe ograniczone są do bardzo nielicznej grupy chorych, stanowiącej subpopulację w badaniu pierwszej fazy Ansell 2015. W badaniu tym w podgrupie pacjentów bez transplantacji, przed leczeniem



brentuksymabem, odsetek odpowiedzi wyniósł 100%. Zdaniem jednego z ekspertów istnieje „znaczące prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie niwolumabem, a zatem poprawienia jakości życia. W przypadku uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi, możliwe jest zakwalifikowanie chorego do autotransplantacji, o ile wcześniej nie było takiej możliwości”.

Bezpieczeństwo stosowania

Podawanie niwolumabu wiąże się z występowaniem istotnych powikłań, między innymi pochodzenia immunologicznego, np. zapalenie płuc, jelit czy wątroby. Jest to produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, dopuszczony do obrotu pod warunkiem sporządzania okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia chłoniaka Hodgkina NS (ICD-10: C81.1), u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT. Produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, a relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy RDTL założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Cena niwolumabu jest niższa od ceny komparatora (pembrolizumabu).

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

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 10-50 osób oraz danych kosztowych i liczby cykli terapii zgodnej ze zleceniem, wydatki płatnika publicznego będą stosunkowo niewielkie.

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

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami opcją dla pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym Chłoniakiem Hodgkina, którzy nie mogą mieć przeszczepu z powodu choroby współistniejącej lub niepowodzenia chemioterapii drugiej linii jest, między innymi, użycie pembrolizumabu.

Uwagi Rady

W dołączonej dokumentacji brakuje informacji nt. stanu funkcjonalnego pacjenta, w swojej opinii Rada założyła, iż jest on dobry i uzasadnia podanie wnioskowanej terapii. Jednocześnie, Rada wskazuje na potrzebę posiadania

większej ilości informacji, pozwalających dokładniej ocenić wskazania do stosowania leków w trybie RDTL.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.84.2019 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT”. Data ukończenia: 16.10.2019.



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 333/2019 z dnia 21 października 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 25 mg/ml (4ml), we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Chłoniak szarej strefy (GZL, ang. grey zone lymphoma) to niesklasyfikowany chłoniak z komórek B o morfologii pośredniej pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Jest to chłoniak rzadki - występuje nieco częściej u młodych mężczyzn, z medianą wieku pacjentów wynoszącą 30 lat. Ze względu na rzadkość jego występowania, obserwacja przebiegu klinicznego i częstość przeżyć nie zostały jeszcze całkowicie ustalone, ale z dotychczasowych badań wynika, że rokowanie jest gorsze niż w przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina. Produkt leczniczy Keytruda nie był przedmiotem oceny Agencji w niniejszym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Bardzo ograniczone liczebnie badania nierandomizowane (obserwacyjne), sugerują możliwą skuteczność pembrolizumabu we wnioskowanej populacji.

Bezpieczeństwo stosowania

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku są stosunkowo częste. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały między innymi działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie



i zakończone zgonem. Lek został oznaczony symbolem czarnego trójkąta i podlega dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Keytruda nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Brak danych nie pozwala w chwili obecnej jednoznacznie określić relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano innych produktów leczniczych zawierających substancję czynną pembrolizumab. Nie wskazano także aktywnego komparatora dla pembrolizumabu.

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

Brak jest danych szacunkowych wskazanych przez ekspertów, pozwalających precyzyjnie określić liczebność populacji pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia w ramach RDTL. Należy pamiętać, że chłoniak szarej strefy występuje rzadko.

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

Na podstawie przeglądu wytycznych uznano, że brak jest aktywnego komparatora dla wnioskowanego pembrolizumabu. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network wskazują na brak standardów leczenia chłoniaka szarej strefy, zalecając stosowanie schematów terapeutycznych podobnych do stosowanych w przypadku opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B.

Uwagi Rady

W dołączonej dokumentacji brakuje informacji nt. stanu funkcjonalnego pacjenta, w swojej opinii Rada założyła, iż jest on dobry i uzasadnia podanie wnioskowanej terapii. Jednocześnie, Rada wskazuje na potrzebę posiadania większej ilości informacji, pozwalających dokładniej ocenić wskazania do stosowania leków w trybie RDTL.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.87.2019 „Keytruda (pembrolizumab)

we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9)". Data ukończenia: 16 października 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 334/2019 z dnia 21 października 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy
(ICD-10: C71.9)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., we wskazaniu glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Z informacji otrzymanych wynika, że pacjent był leczony operacyjnie poprzez częściowe usunięcie guza, a następnie chemio-radioterapią z obserwowaną, mimo tego leczenia, progresją choroby. Kolejne badania pacjenta wykazujące progresję zostały ocenione przez neurochirurgów jako przypadek nieoperacyjny.

Pacjent ze środków własnych został poddany terapii pembrolizumabem i bevacyzumabem. Uzyskano poprawę stanu ogólnego, zmniejszenie niedowładów, ustanie napadów padaczkowych, zmniejszenie obrzęku. Obecnie jest w stanie stabilnym z utrzymującą się remisją w badaniach obrazowych MR.

Dodatkowo, Konsultant Kraju w dziedzinie onkologii klinicznej przekazał dodatkowe informacje dotyczące pacjenta: „stwierdzono w przeprowadzonych badaniach molekularnych bardzo duże obciążenie mutacyjne (w tym obecność mutacji genu POLE) (...)”.

Wniosek nie zawiera jednak danych ile wynosi PFS ani również kiedy pacjent miał postawione pierwotnie rozpoznanie GBM.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Reardom 2018) oraz opis przypadku Schwartz 2018. Badanie Reardom 2018 było badaniem randomizowanym, otwartym porównującym dwie kohorty (kohorta A stosująca bevacyzumab i pembrolizumab oraz kohorta B stosująca pembrolizumab w monoterapii).



Dodatkowo włączono jedno badanie retrospektywne Kurz 2018.

W żadnym badaniu nie podano schematu pembrolizumab i bewacyzumab w dawkowaniu zgodnym z wniosku RDTL.

Jedynе badanie prospektywne, randomizowane zostało opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.

W badaniu retrospektywnym Kurz 2018 poza pembrolizumabem podawano także inny lek skierowany przeciwko immunoregulatorowemu receptorowi PD-1 – niwolumab, natomiast bewacyzumab był podawany u 90% pacjentów.

We włączonych badaniach nie uwzględniono w analizie pacjentów z bardzo dużym obciążeniem mutacyjnym (w tym z mutacją w genie POLE).

Fakt ten powoduje, że obserwowana poprawa w omawianym przypadku nie znajduje potwierdzenia w badaniach obserwacyjnych, ze względu na brak wyłonienia pacjentów o profilu genetycznym zbliżonym do wnioskowanego przypadku.

Dodatkowo najnowsze doniesienia sugerują wyższość podawania bevacuzymabu drogą dotętniczną z przerwaniem bariery krew mózg mannitołem ze znaczną redukcją rozmiarów guza i wydłużeniem OS (BMJ Case Reports CP 2019;12:bcr-2018-014469).

Należy również uwzględnić, że wszystkie terapie ratunkowe opisywane w literaturze dotyczą przypadków uprzednio leczonych wg uznanych standardowych schematów obejmujących wcześniejszą radioterapię z równoczesową terapią temozolamidem, które nie niosą zadawalających wyników terapii i dotyczą w większości pacjentów w bardzo złym stanie.

Ponadto, najnowsze badania wskazują temozolamid jako jeden z czynników indukujących hypermutacje glejaków powodującą w rezultacie progresję choroby bez reakcji na dotychczasowe leczenie.

(Front. Oncol., 04 February 2019 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00041>)

Bezpieczeństwo stosowania

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 5 700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe.*
- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwioplucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.*
- Tętnicza zakrzepica zatorowa.*

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin prawdopodobnie zależy od dawki leku.

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 4948 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), NDRP, cHL, rakiem urotelialnym lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 obejmują wszystkie zgłoszone działania niepożądane, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 31 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (34,1%), wysypka (22,7%), nudności (21,7%), biegunka (21,5%) oraz świąd (20,2%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) i Keytruda (pembrolizumab). Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę dane dotyczące wnioskowanego przypadku z potwierdzonym dużym obciążeniem mutacyjnym oraz stabilizację stanu w trakcie stosowania tej terapii w ramach finansowania ze środków własnych należy uznać, że korzyści wynikające z prowadzonego leczenia wydają się oczywiste.

Konkurencyjność cenowa

Istnieje rozbieżność szacunkowa terapii pomiędzy wnioskowaną ceną a szacunkami Agencji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

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

Dane kosztowe na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi 1 409 206 netto, zaś koszt rocznej terapii to 5 636 825 netto.

Dane kosztowe na podstawie wniosku RDTL

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi [REDACTED] netto, zaś koszt rocznej terapii to [REDACTED] netto.

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

Odnalezione wytyczne kliniczne zwracają uwagę na brak wyznaczonego standardu postępowania w przypadku progresji glejaka wielopostaciowego. Przy nawracającej chorobie wybór terapii powinien być uzależniony od stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniejszego leczenia. Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z pembrolizumabem oraz samego pembrolizumabu. Wśród możliwych do zastosowania opcji leczenia wymienia się: ponowną resekcję chirurgiczną, ponowną radioterapię i chemioterapię opartą na pochodnych nitrozomocznika lub temozolomidzie lub leczenie objawowe. Bewacyzumab jest wymieniany przez rekomendacje europejskie (EANO 2014, ESMO 2014), amerykańskie (ASCO 2016) i hiszpańskie (SEOM 2017) - zaznacza się uzyskiwany w badaniach klinicznych wysoki poziom odpowiedzi na leczenie oraz przedłużenie przeżycia wolnego od progresji, przy jednoczesnym braku udowodnionego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego. Z kolei wytyczne NICE 2018 nie rekomendują stosowania bewacyzumabu.

W świetle opisanych powyżej wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów, technologiami możliwymi do zastosowania w omawianym wskazaniu są: powtórny zabieg chirurgiczny, ponowna radioterapia, chemioterapia oraz leczenie objawowe. Technologie te są finansowane ze środków publicznych i zostały zastosowane u chorego.

Uwagi Rady:

Wnioskowana terapia w ramach RDTL powinna zawierać ograniczenia stosowania wyłącznie dla pacjentów, u których stwierdzono korzystny efekt stosowania wnioskowanego leku w skojarzeniu z bewacyzumabem.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.85.2019 „Keytruda (pembrolizumab), Avastin (bevacyzumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)”. Data ukończenia: 16.10.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme 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: Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 335/2019 z dnia 21 października 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg/4ml, we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Z informacji otrzymanych wynika, że pacjent był leczony operacyjnie poprzez częściowe usunięcie guza, a następnie chemio-radioterapią z obserwowaną, mimo tego leczenia, progresją choroby. Kolejne badania pacjenta wykazujące progresję zostały ocenione przez neurochirurgów jako przypadek nieoperacyjny.

Pacjent ze środków własnych został poddany terapii pembrolizumabem i bewacyzumabem. Uzyskano poprawę stanu ogólnego, zmniejszenie niedowładów, ustanie napadów padaczkowych, zmniejszenie obrzęku. Obecnie jest w stanie stabilnym z utrzymującą się remisją w badaniach obrazowych MR.

Dodatkowo, Konsultant Kraju w dziedzinie onkologii klinicznej przekazał dodatkowe informacje dotyczące pacjenta: „stwierdzono w przeprowadzonych badaniach molekularnych bardzo duże obciążenie mutacyjne (w tym obecność mutacji genu POLE) (...)”.

Wniosek nie zawiera jednak danych ile wynosi PFS ani również kiedy pacjent miał postawione pierwotnie rozpoznanie GBM.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Reardom 2018) oraz opis przypadku Schwartz 2018. Badanie Reardom 2018 było badaniem randomizowanym, otwartym porównującym dwie kohorty (kohorta A stosująca bewacyzumab i pembrolizumab oraz kohorta B stosująca pembrolizumab w monoterapii).



Dodatkowo włączono jedno badanie retrospektywne Kurz 2018.

W żadnym badaniu nie podano schematu pembrolizumab i bewacyzumab w dawkowaniu zgodnym z wniosku RDTL.

Jedyne badanie prospektywne, randomizowane zostało opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.

W badaniu retrospektywnym Kurz 2018 poza pembrolizumabem podawano także inny lek skierowany przeciwko immunoregulatorowemu receptorowi PD-1 – niwolumab, natomiast bewacyzumab był podawany u 90% pacjentów.

We włączonych badaniach nie uwzględniono w analizie pacjentów z bardzo dużym obciążeniem mutacyjnym (w tym z mutacją w genie POLE).

Fakt ten powoduje, że obserwowana poprawa w omawianym przypadku nie znajduje potwierdzenia w badaniach obserwacyjnych, ze względu na brak wyłonienia pacjentów o profilu genetycznym zbliżonym do wnioskowanego przypadku.

Dodatkowo najnowsze doniesienia sugerują wyższość podawania bevacuzymabu drogą dotętniczą z przerwaniem bariery krew mózg mannitolem ze znaczną redukcją rozmiarów guza i wydłużeniem OS (BMJ Case Reports CP 2019;12:bcr-2018-014469).

Należy również uwzględnić, że wszystkie terapie ratunkowe opisywane w literaturze dotyczą przypadków uprzednio leczonych wg uznanych standardowych schematów obejmujących wcześniejszą radioterapię z równoczesową terapią temozolamidem, które nie niosą zadawalających wyników terapii i dotyczą w większości pacjentów w bardzo złym stanie.

Ponadto, najnowsze badania wskazują temozolamid jako jeden z czynników indukujących hypermutacje glejaków powodującą w rezultacie progresję choroby bez reakcji na dotychczasowe leczenie.

(Front. Oncol., 04 February 2019 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00041>)

Bezpieczeństwo stosowania

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 5 700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe.*
- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwioplucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.*
- Tętnicza zakrzepica zatorowa.*

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin prawdopodobnie zależy od dawki leku.

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 4948 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), NDRP, cHL, rakiem urotelialnym lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 obejmują wszystkie zgłoszone działania niepożądane, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 31 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (34,1%), wysypka (22,7%), nudności (21,7%), biegunka (21,5%) oraz świąd (20,2%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) i Keytruda (pembrolizumab). Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę dane dotyczące wnioskowanego przypadku z potwierdzonym dużym obciążeniem mutacyjnym oraz stabilizację stanu w trakcie stosowania tej terapii w ramach finansowania ze środków własnych należy uznać, że korzyści wynikające z prowadzonego leczenia wydają się oczywiste.

Konkurencyjność cenowa

Istnieje rozbieżność szacunkowa terapii pomiędzy wnioskowaną ceną a szacunkami Agencji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

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

Dane kosztowe na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi 1 409 206 netto, zaś koszt rocznej terapii to 5 636 825 netto.

Dane kosztowe na podstawie wniosku RDTL

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi [REDAKTOWANO] netto, zaś koszt rocznej terapii to [REDAKTOWANO] netto.

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

Odnalezione wytyczne kliniczne zwracają uwagę na brak wyznaczonego standardu postępowania w przypadku progresji glejaka wielopostaciowego. Przy nawracającej chorobie wybór terapii powinien być uzależniony od stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniejszego leczenia. Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z pembrolizumabem oraz samego pembrolizumabu. Wśród możliwych do zastosowania opcji leczenia wymienia się: ponowną resekcję chirurgiczną, ponowną radioterapię i chemioterapię opartą na pochodnych nitrozomocznika lub temozolomidzie lub leczenie objawowe. Bewacyzumab jest wymieniany przez rekomendacje europejskie (EANO 2014, ESMO 2014), amerykańskie (ASCO 2016) i hiszpańskie (SEOM 2017) - zaznacza się uzyskiwany w badaniach klinicznych wysoki poziom odpowiedzi na leczenie oraz przedłużenie przeżycia wolnego od progresji, przy jednoczesnym braku udowodnionego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego. Z kolei wytyczne NICE 2018 nie rekomendują stosowania bewacyzumabu.

W świetle opisanych powyżej wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów, technologiami możliwymi do zastosowania w omawianym wskazaniu są: powtórny zabieg chirurgiczny, ponowna radioterapia, chemioterapia oraz leczenie objawowe. Technologie te są finansowane ze środków publicznych i zostały zastosowane u chorego.

Uwagi Rady:

Wnioskowana terapia w ramach RDTL powinna zawierać ograniczenia stosowania wyłącznie dla pacjentów, u których stwierdzono korzystny efekt stosowania wnioskowanego leku w skojarzeniu z pembrolizumabem.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.85.2019 „Keytruda (pembrolizumab), Avastin (bevacyzumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)”. Data ukończenia: 16.10.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme 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: Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 95/2019 z dnia 21 października 2019 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Proteza całkowita górna o charakterze overdenture oparta
na zabezpieczonych korzeniach. Proteza całkowita dolna
o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach”
jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Proteza całkowita górna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach. Proteza całkowita dolna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Podstawę podjęcia prac stanowiło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2017 r., dotyczące przygotowania rekomendacji dla zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Proteza całkowita górna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach. Proteza całkowita dolna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia stomatologicznego. Ponadto zlecono dodatkowo w dniu 12.12.2017 r. ocenę problemu uwzględnienia w analizie wpływu na system ochrony zdrowia lekarza w trakcie specjalizacji z protetyki. Datę przesłania opinii przesunięto ostatecznie na 2019, aby objąć pracami wszystkie zlecenia dotyczące stomatologii przekazane do Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Odpowiedź Ministerstwa z 29.03.2019 r. odnosiła się do terminu „bezzębie” definiując go jako szczękę lub żuchwę pozbawioną całkowicie zębów, a obecność nawet jednego zęba w szczęce lub żuchwie eliminuje możliwość wykonania protezy całkowitej. W konsekwencji Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) nie rozlicza świadczeń wykonanych na zębach u pacjenta, u którego wcześniej rozliczone zostało wykonanie protezy całkowitej na bezzębnej szczęce, jednak możliwe były odstępstwa przy dołączeniu odpowiedniego uzasadnienia przez lekarza wykonującego świadczenie.



Dowody naukowe

Proteza całkowita zawierająca 14 sztucznych koron zębowych osadzonych na płycie może osiadać na bezzębnych dziąstach lub na częściach zębów. Protezy osiadające na zębach nazywane są overdenture lub protezami nakładowymi. Według Konsultanta Krajowego ds. Protetyki Stomatologicznej około 5% osób wymagających leczenia protetycznego może potrzebować protezy typu overdenture.

Na podstawie badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w 2014 r. szacuje się, że bezzębie występuje u 28,9% osób między 65 a 74 rokiem życia, częściej u mieszkańców małych miastach (29,8%) oraz u kobiet (30,5% w porównaniu z 27,5% u mężczyzn). Wobec starzenia się społeczeństwa problem bezzębia będzie coraz częstszy. Szacuje się, że w Polsce żyje ponad 6,5 mln osób w wieku ponad 65 lat, co oznacza, że osób z bezzębem jest przynajmniej 1,3 mln, a ta liczba może być ponad 2 razy większa.

Z punktu widzenia protetycznego u osoby bezzębnej zasadne jest odbudowanie 14 koron zębowych w jednym łuku, bez względu na stan podłoża protetycznego, zatem także w sytuacji, kiedy pozostawiono pod protezą całkowitą prawidłowo przeleczone i zabezpieczone części zębów.

Artykuły przedstawiające korzyści z protezy tego typu pochodzą sprzed 50 lat. Takie postępowanie stanowi powszechną praktykę w opiece stomatologicznej i zdaniem ekspertów (Konsultanta Krajowego i 4 Konsultantów Wojewódzkich ds. protetyki stomatologicznej) wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.

Wykonanie protezy całkowitej górnej lub dolnej o charakterze overdenture na pozostawionych prawidłowo przeleczonych i zabezpieczonych korzeniach zębów stanowi oszczędzające postępowanie względem kości podłoża protetycznego, dając poprawę żucia i utrzymania protez. Prawidłowo przeleczone kanałowo zęby oraz ich fragmenty (bez pełnej korony) utrzymują się w większości ponad 10 lat. Pozostawienie prawidłowo przeleczonych i zabezpieczonych korzeni zębów zwiększa szanse na utrzymanie protezy. W 2 artykułach stwierdzono mniejszy zanik wyrostków zębodołowych, jeśli pozostawiono resztkowe zęby. Protezy overdenture mogą być rozwiązaniem dla pacjentów z uzębieniem resztkowym.

Zaproponowane świadczenie gwarantowane ma obejmować osoby z korzeniami przydatnymi do wykorzystania jako podparcie protezy. Zarówno ci, u których nie stwierdza się zmian zapalnych okołowierzchołkowych korzeni bez wcześniejszego leczenia endodontycznego, jak i ci, których korzenie były leczone endodontycznie powinni być objęci tym świadczeniem. Ze świadczenia będą wyłączeni pacjenci, których korzenie nie mogą być wykorzystane jako podparcie protezy oraz ci z bezzębem całkowitym. Świadczenie powinno objąć

poza badaniem lekarskim, zdjęciem RTG i znieczuleniem, także całkowite opracowanie i odbudowę ubytku zęba na 1 powierzchni, czasowe i ostateczne wypełnienie kanału, leczenie endodontyczne zębów z wypełnieniem 1 lub 2 kanałów ze zgorzelinową miazgą, usunięcie zęba jedno- i wielokorzeniowego, chirurgiczne usunięcie zęba, leczenie endodontyczne z wypełnieniem 2 lub 3 kanałów oraz czynności dla uzupełnienia brakujących tkanek miękkich, wyrównanie lub zamknięcie defektów w obrębie szczęki przy istniejącym uzębieniu resztkowym.

Z 2 zaproponowanych opcji, tj. wykreślenia słowa „bezzębnej szczęki” w nazwie świadczeń gwarantowanych opisanych kodami ICD 9 CM 23.3104 i 23.3105 w załączniku 7 rozporządzenia Ministra Zdrowia dotyczącego świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego, lub utworzenie 2 nowych świadczeń „Proteza całkowita górna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach” i „Proteza całkowita dolna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach” oraz dodanie ich do załącznika 7 rozporządzenia Ministra Zdrowia dotyczącego świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego, Rada sugeruje przyjęcie drugiego rozwiązania.

Problem ekonomiczny

NFZ wydaje zaledwie 2,2% budżetu na opiekę stomatologiczną, a odsetek ten jest coraz mniejszy w ostatnich latach przy wzroście wydatków na ochronę zdrowia. Większość wydatków na opiekę stomatologiczną stanowią wydatki niepubliczne. Dostępne ceny protez typu overdenture w różnych ośrodkach są bardzo zróżnicowane i sięgają od kilkuset zł do ponad 2 tysięcy zł. Eksperti oceniają, że w Polsce 10 000-15 000 pacjentów rocznie może potrzebować protezy typu overdenture. Koszt wykonania protezy typu overdenture osiadających na zębach lub na zabezpieczonych korzeniach zębów (po leczeniu kanałowym) jest podobny do kosztu osiadających na dziąsłach, ponieważ podstawowa różnica między takimi protezami to inny kształt odlewu podłoża. Szacuje się, że przy 10 tysiącach zabiegów leczenia endodontycznego, opracowania powierzchni zęba oraz wykonania protez koszt roczny świadczenia wynosi około 15 mln zł. W opinii Rady i Ekspertów, świadczenie nie będzie miało wpływu na wielkość populacji uprawnionej do uzyskania świadczenia i nie zwiększy kosztów świadczenia.

Protezy typu overdenture wykorzystujące elementy retencyjne, w których dochodzi koszt wytworzenia protez i zamków, nie będą objęte świadczeniem gwarantowanym, z uwagi na znacznie większy koszt. Technologią refundowaną o podobnym zastosowaniu jest wykorzystanie protez akrylowych osiadających przy bezzębieniu całkowitym, ale nie u wszystkich chorych. Wszczepienie implantów zębów nie jest objęte refundacją w Polsce.

Rada sugeruje wprowadzenie możliwości leczenia endodontycznego i zabezpieczenia powierzchni nośnej przez lekarzy dentyków specjalistów protetyki stomatologicznej poprzez zmianę rozporządzenia Ministra Zdrowia w zakresie warunków udzielania świadczeń i dodanie tych świadczeń do koszyka protetyki, do załącznika 7.

Główne argumenty decyzji

Główną przesłanką pozytywnej opinii Rady jest brak dostępu świadczeniobiorców w ramach świadczenia gwarantowanego do protez osiadających na zabezpieczonych i właściwie leczonych częściach zębów, których utrzymanie jest korzystne ze względu na mniejszy zanik wyrostków zębodołowych i w konsekwencji możliwość dłuższego korzystania z protezy. Dostęp pacjentów do tej technologii w ramach świadczenia gwarantowanego przyczyni się także do poprawy jakości życia i powinien być elementem polityki zdrowotnej państwa skierowanej do starszych pacjentów.

Uwagi końcowe

Zwrócono uwagę na konieczność wprowadzenia zmian w celu poprawy zakresu, jakości i efektywności udzielanych świadczeń z zakresu stomatologii, zwłaszcza w odniesieniu do profilaktyki.

Rada sugeruje rozdzielenie świadczenia na część materiałową (wyrób medyczny - proteza) i część serwisową (przygotowanie i założenie protezy) i przeniesienie części materiałowej do innych wyrobów medycznych, aby możliwe było lepsze dostosowanie wyrobu do potrzeb pacjenta (np. założenie na korzenie zaczepek poprawiających utrzymanie protezy), poprzez umożliwienie dopłaty.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: WS.430.1.2019 „Proteza całkowita górna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach. Proteza całkowita dolna o charakterze overdenture oparta na zabezpieczonych korzeniach”. Data ukończenia: 15.10.2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 336/2019 z dnia 21 października 2019 roku

w sprawie substancji czynnej spironolactonum we wskazaniu pozarejestacyjnym: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniu pozarejestacyjnym: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

Uzasadnienie

Spironolakton został pozytywnie zaopiniowany przez Radę Przejrzystości 21 listopada 2016 r. (nr 346/2016). Aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczące postępowania w niewydolności serca z 2016 oraz zalecenia tego samego towarzystwa z 2017 r. dotyczące postępowania w świeżym zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) są spójne z zaleceniami American Heart Association/American College of Cardiology i wskazują, że antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA), w tym spironolakton, powinny być stosowane u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$ i/lub niewydolnością serca w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu. W obowiązujących w Polsce wytycznych ESC dotyczących niewydolności serca rekomendacja dla MRA w tym wskazaniu jest silnym zaleceniem opartym na wysokiej jakości dowodach naukowych z badań z randomizacją (RALES ze spironolaktonem oraz EPHEBUS i EPHEBUS-HF z eplerenonem), czyli zalecenie IA, a w wytycznych dotyczących STEMI zalecenie IB. Podobne zalecenie o korzyściach z MRA wydała World Heart Federation w rekomendacjach dotyczących postępowania w niewydolności serca z 2019 r. Meta-analiza 3 głównych badań nad MRA w tym wskazaniu (Rosello i wsp., opublikowane w 2019 r.) jednoznacznie wykazała 23% redukcję ryzyka nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u leczonych spironolaktonem lub eplerenonem w porównaniu z placebo także po dopasowaniu pod względem znanych czynników zakłócających.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych istotnych badań nad spironolaktonem w tym wskazaniu. Dane na temat bezpieczeństwa spironolaktonu pozostają bez zmian w porównaniu z informacjami dostępnymi w 2016 roku.



Podsumowując, stosowanie spironolaktonu lub eplerenonu stanowi standard postępowania u chorych z niewydolnością skurczową serca po zawale, a jego korzystny wpływ na zwiększenie przeżycia tych pacjentów został przekonywująco udowodniony w badaniach z randomizacją.

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, Raport nr OT.4321.44.2019, Aneks do raportu nr: OT.434.50.2016 „Spironolakton we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 16 października 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 337/2019 z dnia 21 października 2019 roku
w sprawie substancji czynnej bisoprololum we wskazaniu
pozarejestacyjnym: tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów
powyżej 6 r.ż.**

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną bisoprololum we wskazaniu pozarejestacyjnym: tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r.ż.

Uzasadnienie

Wymieniona substancja czynna została pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości 21 listopada 2016 r. (ORP nr 341/2016). W odnalezionych wytycznych europejskich i amerykańskich z 2019 r. nie jest wymieniony bisoprolol. Obydwie wytyczne wymieniają (i rekomendują) stosowanie beta-blokerów (grupa do której należy bisoprolol) w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych. Beta-adrenolityki mają udowodnioną skuteczność, między innymi jako leki hamujące pobudzenie układu adrenergicznego. Stosowane są bardzo często w zakresie wymienionych wyżej wskazań off-label u osób dorosłych, przede wszystkim, ale nie wyłącznie, w kontroli częstotliwości rytmu serca u chorych z migotaniem przedsionków. Od czasu wydania poprzedniej opinii nie ukazały się żadne istotne publikacje mogące mieć wpływ na zmianę jej treści. Rekomendacja odnosząca się do możliwości stosowania bisoprololu w populacji dziecięcej oparta jest na uprzedniej opinii konsultanta krajowego ds. kardiologii dziecięcej, z której wynika praktyczna zasadność zastosowania bisoprololu w przedmiotowym wskazaniu także u dzieci powyżej 6 roku życia.

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.4321.39.2019, Aneks do raportu nr: OT.434.54.2016 „Bisoprolol we wskazaniu pozarejestacyjnym: tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r. ż.”. Data ukończenia: 16 października 2019 r.



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 338/2019 z dnia 21 października 2019 roku
w sprawie substancji czynnej chlorambucilum we wskazaniu
pozarejestacyjnym: amyloidoza

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną chlorambucilum we wskazaniu pozarejestacyjnym: amyloidoza.

Uzasadnienie

Wymieniona substancja czynna została pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości (ORP 337/2016 z dn. 21 listopada 2016 r.). Nieliczne badania, obejmujące małe grupy chorych lub opisy przypadków wskazują na możliwą skuteczność chlorambucylu w zakresie zmniejszenia proteinurii w amyloidozie wtórnej, np. w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, młodzieńczego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, szczególnie przy przeciwwskazaniach do cyklofosmamidu. Nie odnaleziono nowych rekomendacji klinicznych, badań pierwotnych, ani przeglądów systematycznych dotyczących terapii chlorambucylem we wnioskowanym wskazaniu.

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.4321.52.2019 „Chlorambucilum we wskazaniach innych niż określone w ChPL: amyloidoza”. Data ukończenia: 17 października 2019 r.

