



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.45.2019.LAn

**Protokół nr 43/2019**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 28 października 2019 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:15

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Michał Myśliwiec
4. Tomasz Pasierski
5. Jakub Pawlikowski
6. Janusz Szyndler
7. Dariusz Tereszowski-Kamiński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Dorota Kilańska
2. Rafał Niżankowski

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku IMFINZI (durvalumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
3. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Program profilaktyki zdrowia prokreacyjnego – diagnostyka i leczenie niepłodności dla mieszkańców gminy Tarnowo Podgórne na lata 2020-2022”,
  - 2) „Program kompleksowego leczenia dietetyczno-rehabilitacyjnego dla pacjentów otyłych z zaburzeniami metabolicznymi, diabetologicznymi, kardiologicznymi i endokrynologicznymi dla mieszkańców Gminy Dobra na lata 2020-2021”,
  - 3) „Program zdrowotny dla pacjentów ze świeżo rozpoznany schorzeniem kardiologicznym, wymagającym diagnostyki kardiologicznej w trybie przyspieszonym, skierowany do mieszkańców Gminy Dobra”.



4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku STELARA (ustekinumab) we wskazaniu: wrzodzące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zmiany zapisów treści programu lekowego B.102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” poprzez umożliwienie podania leku Spinraza (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zdjęcie pantomograficzne z opisem raz na 2 lata na potrzeby leczenia endodontycznego dorosłych” jako świadczenia gwarantowanego.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Rentgenodiagnostyka – zdjęcie pantomograficzne z opisem raz na 5 lat” jako świadczenia gwarantowanego.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, produktu leczniczego CALCORT (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, produktu leczniczego AJOVY (fremanezumab) we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.
10. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
11. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Rada zdecydowała o przesunięciu omawiania pkt 2. porządku obrad na późniejszy etap posiedzenia, z uwagi na nieobecność członka Rady prowadzącego temat. Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) zatwierdziła zmieniony porządek obrad.

Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad 3. 1)** Propozycję opinii o programie polityki zdrowotnej gm. Tarnowo Podgórne dot. diagnostyki i leczenia niepłodności przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak, a analityk Agencji uzupełnił informacje o programie.

W dyskusji i modyfikowaniu treści opinii udział brali: Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski, Janusz Szynkler, Barbara Jaworska-Łuczak, Anna Gręziak i Jakub Pawlikowski.

Na posiedzenie przybył Adam Maciejczyk, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Rada zdecydowała, że jako kolejny omówiony zostanie temat dot. leku Imfinzi.

**Ad. 2.** Analityk Agencji zaprezentował informacje z raportu o leku Imfinzi (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Głos zabrał Janusz Szynkler, po czym Rada wysłuchała opinii eksperta dopuszczonego do wzięcia udziału w posiedzeniu, który odpowiadał także na pytania Rady.

Po zakończonych konsultacjach, propozycję stanowiska przedstawił Adam Maciejczyk.

Rada podjęła dyskusję, w której uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski, Adam Maciejczyk i Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad. 3. 2)** Analityk Agencji omówił informacje o programie polityki zdrowotnej gm. Dobra dot. kompleksowego leczenia dietetyczno-rehabilitacyjnego, a propozycję opinii przedstawił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, (w głosowaniu nie brał udziału Adam Maciejczyk, z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**3)** Analityk Agencji przedstawił prezentację o programie polityki zdrowotnej gm. Dobra w zakresie diagnostyki kardiologicznej, a propozycję opinii przedstawił Tomasz Pasierski.

Głos w dyskusji zabrali: Jakub Pawlikowski, Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski, Anna Gręziak i Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, (w głosowaniu nie brała udziału Barbara Jaworska-Łuczak, z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji podsumował dane z raportu dot. leku Stelara (RDTL) we wskazaniu dot. wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, a propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak.

Głos zabrał Tomasz Pasierski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji omówił informacje dot. proponowanych zmian w programie lekowym dot. rdzeniowego zaniku mięśni. Propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler, a głos w dyskusji zabrała Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji podsumował dane z raportu dot. kwalifikacji jako świadczenia gwarantowanego zdjęcia pantomograficznego z opisem raz na 2 lata. Głos zabrał Michał Myśliwiec, a propozycję stanowiska przedstawił Jakub Pawlikowski.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji stanowiska, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji podsumował dane z raportu dot. kwalifikacji jako świadczenia gwarantowanego zdjęcia pantomograficznego z opisem raz na 5 lat. Głos zabrał Janusz Szyndler, a propozycję stanowiska przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji, w wyniku której zmodyfikowano treść stanowiska, udział brali: Jakub Pawlikowski, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 8.** Analityk Agencji zaprezentował informacje z raportu dot. leku Calcort (import docelowy) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalnie błony naczyniowej oczu. Propozycję stanowiska przedstawił Michał Myśliwiec.

Treść uchwały zmodyfikowali: Michał Myśliwiec, Anna Gręziak, Janusz Szyndler i Tomasz Pasierski.

Posiedzenie opuścił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 osób obecnych) uchwaliła stanowisko (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 9.** Analityk Agencji przedstawił prezentację z raportu o leku Ajovy (import docelowy) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. We wstępnej dyskusji Rady udział brali: Janusz Szyndler, Michał Myśliwiec i Anna Gręziak, po czym propozycję stanowiska przedstawiła Anna Gręziak.

Rada kontynuowała dyskusję, w której udział brali: Michał Myśliwiec, Anna Gręziak, Janusz Szyndler, Barbara Jaworska-Łuczak i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (7 osób obecnych) uchwaliła stanowisko (załącznik nr 10 do protokołu).

**Ad 10.** Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dn. 25 listopada br.

**Ad 11.** Posiedzenie zakończyło się o godzinie 14:30.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 347/2019 z dnia 28 października 2019 roku o projekcie programu „Program profilaktyki zdrowia prokreacyjnego – diagnostyka i leczenie niepłodności dla mieszkańców gminy Tarnowo Podgórne na lata 2020-2022”

*Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zdrowia prokreacyjnego – diagnostyka i leczenie niepłodności dla mieszkańców gminy Tarnowo Podgórne na lata 2020-2022”.*

#### Uzasadnienie

*Niepłodność ma poważne konsekwencje psychologiczne i ekonomiczne, zarówno na poziomie indywidualnym, jak i społecznym. Choć w sensie fizycznym nie powoduje bólu, nie prowadzi do kalectwa i nie zagraża życiu, to WHO apeluje, aby problem ten zaliczać do chorób społecznych (grupy chorób szeroko rozpowszechnionych, przewlekłych, trudnych do wyleczenia, wymagających długiej, regularnej opieki lekarskiej, ograniczających człowiekowi możliwość wykonywania podstawowych zadań życiowych).*

*W ramach programu planuje się przeprowadzenie następujących interwencji:*

- *konsultacje lekarskie (I wizyta przygotowawcza, I wizyta lekarska, a następnie wizyty kontrolne co 6-8 tygodni) oraz w razie potrzeby konsultacje specjalistyczne (np. urologiczna);*
- *diagnostyka – podstawowy profil hormonalny; podstawowe badania oceniające ogólny stan zdrowia (morfologia, próba obciążenia glukozą, ocena insuliny, lipidogram, próby wątrobowe, badanie moczu); badanie genetyczne w kierunku trombofilii, zaburzeń tolerancji glutenu; badanie hematologiczne w kierunku trombofilii nabytych; badania w kierunku zaburzeń immunologicznych (przeciwciała aTPO, aTg, cytometria przepływową, przeciwciała ANA, anty HLA, MICA, cytokiny zapalne); badanie mikrobiologiczne (posiew i biocenoza pochwy, posiew nasienia na bakterie tlenowe i beztlenowe, wymazy w kierunku patogenów urogenitalnych, obecność *Gardnella vaginalis*, ocena mikrobiomu jelitowego); badanie ogólne nasienia oraz, w razie potrzeby, test hialuronowy, test MAR, test fragmentacji DNA plemnika; badania obrazowe (ultrasonografia);*
- *działania edukacyjne.*



Głównym założeniem programu jest „poprawa stanu zdrowia populacji Gminy Tarnowo Podgórne, diagnostyka i leczenie par borykających się z niepłodnością, poprawa diety populacji, a tym samym uzyskanie poczęcia u 50% par oraz urodzenia dziecka po potwierdzeniu ciąży u 79% par w czasie trwania programu w okresie 2020-2022”. Cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie (w odniesieniu do planowanego czasu) wytyczony, a jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności zaplanowanych działań. Zaproponowany przez wnioskodawcę cel główny składa się w istocie z kilku odrębnych celów. Dodatkowo część z nich została sformułowana w postaci działań i nie odnosi się do efektu zdrowotnego. Ponadto, biorąc pod uwagę zaplanowane interwencje, uzyskanie poczęcia u 50% par wydaje się niemożliwe, gdyż w istocie program zawiera jedynie działania diagnostyczne i edukacyjne.

W treści projektu programu wymieniono także 4 cele szczegółowe: (1) „obniżenie odsetka par bezdzietnych”, (2) „zapewnienie najwyższego standardu leczenia pacjentom”, (3) „zwiększenie skuteczności leczenia”, (4) „obniżenie kosztów ponoszonych przez pacjentów”. W kontekście 1 i 3 celu wnioskodawca nie przedstawił wartości docelowych do jakich chce dążyć. Dodatkowo, biorąc pod uwagę zaplanowane interwencje, powyższe cele mogą być trudne do osiągnięcia. Drugi oraz czwarty cel szczegółowy zostały sformułowane w postaci działania.

W projekcie programu nie zaproponowano żadnych mierników efektywności odpowiadających celom programu.

Część zaproponowanych przez wnioskodawcę interwencji diagnostycznych nie znajduje odzwierciedlenia w dowodach naukowych oraz rekomendacjach. Brak również wzoru ankiety dotyczącej stanu zdrowia pacjenta. Przebieg oraz działania podejmowane podczas wizyt lekarskich nie zostały uszczegółowione. Nie przedstawiono uzasadnienia dla prowadzenia szeregu badań oraz licznych wizyt lekarskich. Nie przedstawiono również szczegółów organizacyjnych związanych z planowaną edukacją. Ewaluacja została zaplanowana w sposób nieprawidłowy. Brak wskazania kosztów konsultacji specjalistycznych; dodatkowo, w większości kwoty zaproponowane przez wnioskodawcę są wyższe niż stawki rynkowe

#### **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.441.136.2019 „Program profilaktyki zdrowia prokreacyjnego – diagnostyka i leczenie niepłodności dla mieszkańców gminy Tarnowo Podgórne na lata 2020-2022” realizowany przez: Gminę Tarnowo Podgórne, data

ukończenia: październik 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – wspólne podstawy oceny”, styczeń 2018 r. oraz Raportem oceny nr OT.440.3.2016 dot. programu polityki zdrowotnej pn. „Program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w latach 2016-2020”.



---

**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 96/2019 z dnia 28 października 2019 roku  
w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu  
lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca  
(ICD-10 C34)”**

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

- *Imfinzi (durvalumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, zawierająca 120 mg durvalumabum, kod EAN: 05000456031486,*
- *Imfinzi (durvalumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, zawierająca 500 mg durvalumabum, kod EAN: 05000456031493,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku (niższa cena lub [redacted]).*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- *W kryteriach wyłączenia z programu lekowego należy dodać dodatkowy zapis dotyczący cięży (pomimo zapisu istniejącego w ChPL),*
- *W kwalifikacji do programu lekowego, w p-kt 1.10: czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy) -zamiast „kreatyna” powinno być „kreatynina”. Rada zwraca uwagę, że funkcja nerek powinna być określana w eGFR.*
- *W kryteriach wyłączenia z programu, w p-kt 3.1 pozostawić jedynie zapis „Wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu obrazowym – i ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1”,*
- *W kryteriach kwalifikacji należy dodać definicję radiochemioterapii oraz jednoznacznie określić czas, jaki może upłynąć od ostatniej dawki chemioterapii lub ostatniego dnia radioterapii do rozpoczęcia leczenia durwalumabem;*
- *W monitorowaniu leczenia należy zmodyfikować zbyt szczegółowe zapisy dotyczące badań krwi - brakuje jednak zapisu jak często należy wykonywać te badania. Należy rozważyć wykonywanie morfologii i TSH przy każdym kursie*





leczenia, natomiast pozostałe badania - co 2-gie podanie lub w przypadku wystąpienia nieprawidłowości;

- Dodanie oraz ewentualne określenie zalecanych do stosowania narzędzi/skali oceny jakości życia,
- Wprowadzenie obowiązku oceny jakości życia przy kwalifikacji i podczas leczenia w programie oraz jednolitego system monitorowania danych klinicznych i efektów zastosowanej terapii,
- Wprowadzenie zapisu ograniczającego możliwość stosowania programu jedynie do ośrodków zapewniających kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i posiadających doświadczenie w stosowaniu immunoterapii.

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. W raku niedrobnokomórkowym, który stanowi ok. 85% wszystkich nowotworów płuca, najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. U pacjentów w III stadium zaawansowania (populacja docelowa przedmiotowego wniosku refundacyjnego), u których nie można wykonać pierwotnej doszczętnej resekcji, z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać radiochemioterapię (RCTH), najlepiej w sekwencji jednoczasowej.

W większości odnalezionych wytycznych (PTOK 2019, NCCN 2019, NCI 2019, SEOM 2018) wskazano, iż u pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie wystąpiła progresja po radiochemioterapii, należy zastosować durwalumab.

Zgodnie z danymi NFZ, liczba dorosłych ( $\geq 18$  lat) pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca), którzy byli leczeni jednoczasową chemioradioterapią, wynosiła w 2017 i 2018 roku około 200 chorych rocznie.

Durwalumab stanowi obecnie jedyną opcję leczniczą, wymienianą w wytycznych klinicznych jako leczenie uzupełniające u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, z zastosowaniem pochodnych platyny.

##### Dowody naukowe

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa, który selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1

i CD80, co powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej układu immunologicznego i zwiększenie aktywacji limfocytów T. Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Do oceny zasadności wniosku włączono wyniki badania z randomizacją (PACIFIC), oceniającego zastosowanie durwalumabu (DUR) w porównaniu z placebo (PLC). Dodatkowo włączono wtórne opracowania: przegląd systematyczny Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017 oraz 2 analizy HTA: NICE 2019 i CADTH 2019.

W badaniu PACIFIC wykazano, iż w 25,2 miesięcznym okresie obserwacji (mediana) stosowanie DUR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite: zmniejszyła ryzyko zgonu o 32% ( $HR = 0,68$ ;  $p = 0,0025$ ). Stosowanie DUR, zarówno w dłuższym i krótszym okresie obserwacji (średnio 14,5 i 25,2 miesięcy), dodatkowo wiązało się z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby w porównaniu z PLC.

Wyniki analiz przeprowadzonych w opracowaniach wtórnych (NICE 2019, CADTH 2019, Ludwig Boltzmann Institut HTA 2017) są spójne z przedstawionymi wnioskami.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż badanie PACIFIC jest badaniem niezakończonym, a część wyników, np. [REDACTED], jest niepublikowana, w związku z tym w opinii Rady ryzyko błędu związanego z wykluczeniem, związanego z raportowaniem oraz inne błędy należy uznać za niejasne, dopóki badanie PACIFIC nie zostanie zakończone i nie będą przedstawione ostateczne jego wyniki.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wykazały iż w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DUR a PLC. Natomiast w grupie leczonej DUR istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC stwierdzano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego.

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia), zarówno w 25,2 i 14,5 miesięcznym okresie obserwacji, w grupie DUR w porównaniu do grupy PLC istotnie statystycznie częściej występowały: kaszel, gorączka, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz niedoczynność tarczycy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (CADTH 2019b, SMC 2019, HAS 2019), 1 rekomendację negatywną (PBAC 2018) oraz rekomendację NICE 2019, która w odniesieniu do finansowania durwalumabu w ramach rutynowego stosowania była rekomendacją negatywną, natomiast pozytywną dla finansowania DUR w ramach Funduszu Walki z Rakiem (ang. Cancer Drug Fund). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wskazano na korzyści ze stosowania DUR w porównaniu ze standardową opieką w zakresie poprawy OS i PFS. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niepewność oszacowań dotyczących efektywności kosztowej terapii DUR oraz niedojrzałość dostępnych danych klinicznych.

#### Problem ekonomiczny

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie durwalumabu w miejsce placebo jest [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. Natomiast w analizie wrażliwości [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (szczególnie po uwzględnieniu alternatywnej masy ciała pacjenta, przyjęcia zanikania efektów terapii po [REDAKTOWANE] oraz testowania alternatywnych krzywych dla PPS - przyjęcie [REDAKTOWANE]). Należy jednak zaznaczyć, że zmiana parametrów lub ich wartości nie wpływała na wnioskowanie z analizy podstawowej w wariancie [REDAKTOWANE] (oceniana technologia [REDAKTOWANE]).

W analizie własnej Agencji, przyjęcie alternatywnych wartości (przede wszystkim dla horyzontu czasowego [REDAKTOWANE] i czasu utrzymania efektu leczenia [REDAKTOWANE])

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Niezależnie od rozpatrywanej perspektywy oraz zastosowania RSS, największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miał [REDAKTOWANE]

### Główne argumenty decyzji

Wykazano, że zastosowanie IMFINZI (durwalumab) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, wydłuża ich czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Przeprowadzona analiza ekonomiczna nie wykazała jednoznacznie, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej

w związku z czym konieczne jest wprowadzenie pozwalających obniżyć koszty związane z wprowadzeniem tej technologii. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku IMFINZI (durwalumab) konieczne wydaje się przede wszystkim dodatkowe obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmów RSS. Należy podkreślić również konieczność stałego, standaryzowanego procesu monitorowania efektów stosowania tego leku. Konieczne jest również wprowadzenie dodatkowego zalecenia, dotyczącego ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (stosowanie chemioradioterapii jednoczasowej) u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.

### **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.4331.46.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku IMFINZI (durwalumab) w ramach programu lekowego: «Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)»”. Data ukończenia: 18 października 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Astra Zeneca Pharma 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:** Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 348/2019 z dnia 28 października 2019 roku o projekcie programu „Program kompleksowego leczenia dietetyczno-rehabilitacyjnego dla pacjentów otyłych z zaburzeniami metabolicznymi, diabetologicznymi, kardiologicznymi i endokrynologicznymi dla mieszkańców gminy Dobra na lata 2020-2021”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program kompleksowego leczenia dietetyczno-rehabilitacyjnego dla pacjentów otyłych z zaburzeniami metabolicznymi, diabetologicznymi, kardiologicznymi i endokrynologicznymi dla mieszkańców gminy Dobra na lata 2020-2021”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Cel główny: zmiana stylu życia uczestników oraz ich rodzin. Zmniejszenie masy ciała uczestników – średnio o przynajmniej 10 kg na osobę oraz poprawa podstawowych parametrów metabolicznych.*

*Populacja: mieszkańcy gminy Dobra zmagający się z problemem nadwagi i otyłości, u których współwystępuje co najmniej jedno z następujących schorzeń: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, zatorowość płucna, cukrzyca, choroby endokrynologiczne, zespół metaboliczny, udar mózgu lub ich podejrzenie. Gmina liczy ok. 4500 mieszkańców. W projekcie (str. 4) określono, że aż 20% populacji może być objętych chorobami będącymi powikłaniami otyłości (program obejmie 120 osób przez okres 2 lat czyli ok. 120 osób – ok. 13,5% populacji docelowej).*

*Działania edukacyjne w formie wykładu; konsultacje dietetyczne (4 wizyty); konsultacja u lekarza specjalisty (w razie potrzeby rozpoznanej podczas konsultacji dietetycznych); konsultacje psychologiczne (2 wizyty); ćwiczenia w grupach 5-6-osobowych.*

*Projekt programu realizuje priorytety: „przeciwdziałanie występowaniu otyłości”, a także pośrednio „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, niewydolności serca i udarów mózgu” oraz „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu cukrzycy”, należące do priorytetów*



zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

W przeliczeniu na 100 tys. osób w województwie zachodniopomorskim odnotowano najwyższą wartość liczby hospitalizacji z powodu otyłości.

Gminę zamieszkuje ok 4500 mieszkańców. Biorąc po uwagę powyższe populacja docelowa wynosiłaby 900 osób. Autorzy założyli, że do PPZ zostanie włączonych 60 osób rocznie (łącznie w okresie realizacji 120 osób – 13,5% populacji docelowej).

Rekomendacje wskazują na konieczność udziału wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów w tego typu programach (CTFPHC Canadian Task Force on Preventive Health Care 2015, EASO European Association for the Study of Obesity 2015, NICE 2015, IDF International Diabetes Federation 2005), co zostało uwzględnione w omawianym programie. Powszechnie zalecane jest również indywidualne podejście do pacjenta (NICE 2016, PTDiets 2015, EASO 2015, NHMRC National Health and Medical Research Council 2013).

Zaplanowane przez wnioskodawcę interwencje (działania edukacyjne, porady dietetyczne, zajęcia ruchowe, wsparcie psychologiczne) w założeniu stanowić miały kompleksowy program. Podejście takie pozostaje w zgodzie z większością odnalezionych wytycznych, które zalecają łączenie strategii zmian stylu życia, tj. zwiększenia aktywności fizycznej, poprawy nawyków żywieniowych, jakości diety oraz redukcji przyjętej energii (NICE 2016, PTDiets 2015, EASO 2015, NHMRC 2013, AHA/ACC/TOS American Heart Association Task Force, American College of Cardiology, The Obesity Society 2013).

Koszt całkowity oszacowano na 216 000 zł. Program ma zostać sfinansowany w całości ze środków gminy Dobra.

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione rekomendacje, relatywnie niski koszt programu oraz wagę społeczną problemu otyłości w Polsce, Rada pozytywnie opiniuje projekt programu zdrowotnego.

#### **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.441.137.2019 „Program kompleksowego leczenia dietetyczno-rehabilitacyjnego dla pacjentów otyłych z zaburzeniami metabolicznymi, diabetologicznymi, kardiologicznymi i endokrynologicznymi dla mieszkańców gminy Dobra na lata 2020-2021” realizowany przez: Gminę Dobra, data ukończenia: październik 2019 r. oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Edukacja w zakresie zdrowego odżywiania oraz profilaktyka i leczenie nadwagi i otyłości – wspólne podstawy oceny”, z kwietnia 2016 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości  
nr 349/2019 z dnia 28 października 2019 roku  
o projekcie programu „Program zdrowotny dla pacjentów ze świeżo  
rozpoznanym schorzeniem kardiologicznym wymagającym  
diagnostyki kardiologicznej w trybie przyspieszonym skierowany  
do mieszkańców gminy Dobra”**

*Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program zdrowotny dla pacjentów ze świeżo rozpoznanym schorzeniem kardiologicznym wymagającym diagnostyki kardiologicznej w trybie przyspieszonym skierowany do mieszkańców gminy Dobra”.*

### **Uzasadnienie**

*Program ma na celu zwiększenie dostępności do specjalistycznej opieki kardiologicznej w gminie Dobra. Jednocześnie wpisuje się w ważne krajowe priorytety zdrowotne, gdyż choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę umieralności Polaków. W programie zaplanowane są konsultacja lekarska kardiologiczna oraz szereg badań diagnostycznych, zarówno podstawowych, takich jak pomiar ciśnienia tętniczego, jak i bardziej specjalistycznych, takich jak próba wysiłkowa, test pochyleniowy, , EKG spoczynkowe, Holter EKG, USG serca, jak też wysokospecjalistycznych, takich jak test obciążeniowy z dobutaminą i badanie przezczaszkowe tętnic mózgowych z zastosowaniem kontrastu*

*Program nie zawiera budżetu całkowitego lecz jedynie, realistyczne wprowadzie, koszty poszczególnych badań, t.j. konsultacja kardiologiczna z EKG – 150 zł, echokardiografia –150 zł, Holter EKG – 150 zł, Holter EKG/pomiar ciśnienia tętniczego z konsultacją kardiologiczną – 250 zł, echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą – 450 zł, test pochyleniowy – 300 zł, badanie przezczaszkowe tętnic mózgowych z zastosowaniem kontrastu – 300 zł. Budżet całkowity powinien być określony z góry.*





*Wszystkie zaplanowane do realizacji interwencje są świadczeniami gwarantowanymi.*

**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.441.138.2019 „Program zdrowotny dla pacjentów ze świeżo rozpoznanym schorzeniem kardiologicznym wymagającym diagnostyki kardiologicznej w trybie przyspieszonym skierowany do mieszkańców gminy Dobra” realizowany przez: Gminę Dobra, data ukończenia: październik 2019 r. oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych – wspólne podstawy oceny”, luty 2013 r. oraz Raportem oceny o nr OT.440.8.2017 dot. programu polityki zdrowotnej pn. „Ogólnopolski program profilaktyki w zakresie miażdżycy tętnic i chorób serca poprzez edukację osób z podwyższonymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (KORDIAN)”



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 350/2019 z dnia 28 października 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:*

- *Stelara (ustekinumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 130 mg - leczenie indukujące,*
- *Stelara (ustekinumab), roztwór do wstrzykiwań podskórnych 90 mg, 45 mg - leczenie podtrzymujące,*

*we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Pismem PLD.46434.5201.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 30.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Stelara (ustekinumab),*

- 1. koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 130 mg - leczenie indukujące;*
- 2. roztwór do wstrzykiwań podskórnych 90 mg, 45 mg - leczenie podtrzymujące.*

*Wnioskowane wskazanie: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego. U dzieci jest to wskazanie pozarejestacyjne.*

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

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, kod ICD-10 K51) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmując całe jelito grube. Choroba ma podłoże immunologiczne. Stanowi istotny problem kliniczny, nie tylko w populacji osób dorosłych,*



ale także u dzieci. Stan kliniczny dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie, jest określany jako ciężki. Uniemożliwia normalne funkcjonowanie, wiąże się z koniecznością długotrwałych hospitalizacji, a w skrajnych sytuacjach – z koniecznością usunięcia jelita. Ze względu na przewlekłość oraz znaczne upośledzenie jakości życia, choroba wywiera dewastujący wpływ na psychikę, grożąc przewlekłą depresją.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) - wykorzystywane przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby, Glikokortykosteroidy - w umiarkowanym WZJG, leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a także w celu zmniejszenia ich dawek oraz gdy występują ciężkie działania niepożądane. W ciężkich postaciach stosuje się także: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciało monoklonalne – infliksymab czy adalimumab. Gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu konieczne jest leczenie chirurgiczne - resekcja części lub całego jelita grubego.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwie prace spełniające kryteria włączenia w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego. jednak brak dostępu do pełnych tekstów publikacji, uniemożliwił dokładne opisanie odnalezionych badań

Publikacja Bronsky 2019 opisywała podsumowanie wyników ankiety dotyczącej praktyki klinicznej leczenia dzieci cierpiących na IBD (choroby zapalne jelit); korzystano z kwestionariusza internetowego. Zebrano odpowiedzi na 63 pytania ze 106 pediatrycznych ośrodków leczenia IBD. Sześćdziesiąt procent ośrodków ma doświadczenie z wedolizumabem i/lub ustekinumabem, a 40% używa produktów biopodobnych.

Celem badania Dayan 2019 było opisanie rzeczywistych doświadczeń związanych z zastosowaniem terapii ustekinumabem w ośrodku leczenia chorób zapalnych jelit (IBD). Pierwszorzędnym punktem końcowym była remisja bez sterydów po 52 tygodniach stosowania. Analizowano wyniki leczenia 52 dzieci i młodych dorosłych stosujących ustekinumab; 81% z chorobą Leśniowskiego-Crohna, 8% z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 11% z nieokreślonymi IBD. Mediana wieku pacjentów w chwili indukcji terapii wynosiła 16,8 [14–18] lat. Pacjentów obserwowano przez co najmniej 12 miesięcy. Większość pacjentów (81%) była wcześniej nieskutecznie leczona: >1% anty-TNF; 37% anty-TNF i wedolizumabem; 10 pacjentów nie poddano wcześniej leczeniu biologicznemu. W 52 tygodniu 75% pacjentów nadal przyjmowało ustekinumab, 50% pacjentów którzy byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi, i 90%

wszystkich pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych, było w remisji wolnej od sterydów.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki sugerują, że ustekinumab jest skuteczny i bezpieczny u dzieci i młodzieży z IBD. Do potwierdzenia tych obserwacji konieczne są dane z kontrolowanych badań klinicznych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, były: stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W opinii eksperta klinicznego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej - określenie relacji korzyści do ryzyka stosowania u dzieci w oparciu o dostępne dane jest bardzo trudne. Posiadanie jednak leku o zupełnie innym mechanizmie działania, niż wszystkie stosowane dotychczas, pozwala przypuszczać, że korzyści przeważają nad ryzykiem, i lek ustekinumab jako ratunkowy powinien być dostępny.

Produkt leczniczy STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii. Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjenta pediatrycznego, jest więc wskazaniem off-label. Pacjent, którego dotyczy wniosek otrzymywał dotychczas następujące leczenie: steroidy + mesalazyna + Kabiven pheripheral, Imuran, metronidazol, wankomycyna, cyklosporyna, infliksymab (3 dawki), adalimumab (2 dawki) - bez efektu, wedolizumab (11 dawek z utratą odpowiedzi).

Wytyczne kliniczne dot. leczenia WZJG w populacji pacjentów pediatrycznych nie wskazują technologii lekowych, stosowanych po niepowodzeniu terapii wedolizumabem. Skuteczne leczenie jest niezwykle istotne u dzieci, u których zabieg kolektomii przed zakończeniem okresu wzrastania i dojrzewania jest szczególnie niewskazany. Może on niekorzystnie wpłynąć na dalsze życie, a u dziewcząt obniżyć szansę na posiadanie własnego potomstwa.

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej posiadanie jeszcze jednej możliwości terapii, stwarza szansę dla dzieci i młodzieży uniknięcia okaleczającej proktokolektomii, ukończenia szkoły,

zdobycia zawodu, ułożenia życia rodzinnego i większą szansę na posiadanie dzieci.

W marcu 2019 roku lek Stelara był oceniany w ramach RDTL we wskazaniu Choroba Crohna (ICD 10: K 50.8) u pacjenta pediatrycznego. Opinia Rady Przejrzystości i rekomendacje były pozytywne

#### Konkurencyjność cenowa

Zastosowane uprzednio przez pacjenta leczenie zdecydowało, iż we wnioskowanym przypadku nie wyznaczono komparatora dla preparatu Stelara.

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

Na podstawie opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie wynosić od 15 do 25 osób rocznie (dot. leczenia indukcyjnego i podtrzymującego - terapia indukująca: 1 x 130 mg iv i 1 x 45 mg sc, terapia podtrzymująca: 3 x 45 mg sc). Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia ustekinumabem wyniesie rocznie od ok [REDACTED].

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

Wytyczne kliniczne dot. leczenia WZJG w populacji pacjentów pediatrycznych nie wskazują technologii lekowych, stosowanych po niepowodzeniu terapii wedolizumabem. Biorąc pod uwagę treść wytycznych, a przede wszystkim dotychczas zastosowane u pacjenta leczenie, a także opinię eksperta klinicznego, nie określono alternatywnej do wnioskowanej technologii medycznej.

#### **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.422.88.2019, „Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego”, data ukończenia: 23 października 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska 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:** Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 351/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B 102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie proponowanych przez Ministra Zdrowia zmian w programie lekowym B 102 „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” poprzez umożliwienie podania leku Spinraza (nusinersen) dooponowo przez nakłucie podpotyliczne w przypadku kiedy podanie leku dooponowo drogą nakłucia lędźwiowego nie jest możliwe.*

#### **Uzasadnienie**

*Nusinersen jest lekiem stosowanym w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni. Zgodnie z zapisami ChPL oraz aktualnie obowiązującymi zapisami programu lekowego nusinersen powinien być podawany dooponowo, drogą nakłucia lędźwiowego.*

*Proponowana zmiana zapisu w programie lekowym polega na dopuszczeniu możliwości podania dooponowego nusinersenu drogą nakłucia podpotylicznego. Wniosek jest podyktowany faktem występowania, u niektórych pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, znacznych zniekształceń kręgosłupa, uniemożliwiających podawania leku drogą nakłucia lędźwiowego.*

*Zakładając, że celem podania dooponowego jest dostarczenie leku do płynu mózgowo-rdzeniowego, podanie leku drogą nakłucia podpotylicznego powinno być równie skuteczne jak podania drogą nakłucia lędźwiowego. Pewne wątpliwości budzi wyższe ryzyko powikłań związane z podpotyliczną drogą podania. Jednakże opublikowane dane, dotyczące nakłucia podpotylicznego z dostępu bocznego, wskazują na zadowalający profil bezpieczeństwa zabiegu (Daniels 2019). W dostępnej literaturze opisywane są przypadki bezpiecznych podań nusinersenu drogą nakłucia podpotylicznego, należy jednak mieć na uwadze, że są to pojedyncze doniesienia (Mousa 2018; Nascene 2018). Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii popiera wprowadzenie proponowanej zmiany do zapisów programu lekowego.*

*Podsumowując, Rada uważa proponowaną zmianę za zasadną, pod warunkiem, że podania leku drogą nakłucia podpotylicznego będą wykonywane*



*wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w przeprowadzaniu tego typu zabiegów.*

#### **Przedmiot zlecenia**

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.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.1124.2019.PB z dnia 26.09.2019 r.

#### **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 nr: OT.4320.28.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: «Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)»”. Data ukończenia: 23 październik 2019 r.





Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 97/2019 z dnia 28 października 2019 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Zdjęcie pantomograficzne z opisem wykonywane na podstawie skierowania wraz z uzasadnieniem wykonania badania, w połączeniu z innym świadczeniem stomatologicznym, 1 zdjęcie raz na 2 lata (na potrzeby leczenia endodontycznego dorosłych)” jako świadczenia gwarantowanego

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Zdjęcie pantomograficzne z opisem wykonywane na podstawie skierowania wraz z uzasadnieniem wykonania badania, w połączeniu z innym świadczeniem stomatologicznym, 1 zdjęcie raz na 2 lata (na potrzeby leczenia endodontycznego dorosłych)” jako świadczenia gwarantowanego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Stanowisko dotyczy zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego zdjęcia pantomograficznego z opisem raz na 2 lata, w związku z leczeniem endodontycznym dorosłych. Zdjęcia pantomograficzne służą diagnostyce całej jamy ustnej i mogą być wykorzystane w celu zaplanowania, a następnie przeprowadzenia całościowego leczenia. Natomiast leczenie endodontyczne zazwyczaj jest procedurą terapeutyczną dla pojedynczego zęba, wobec czego diagnostyka opiera się na wykonaniu zdjęcia zębowego. Obecnie refundowane jest wykonanie 2 pojedynczych zdjęć wewnątrzustnych rocznie.*

##### Dowody naukowe

*Nie odnaleziono publikacji spełniających wnioskowane kryteria realizacji świadczenia. Określenie przedziału czasowego decydującego o częstotliwości wykonywania zdjęcia pantomograficznego nie ma związku ze wskazaniami klinicznymi. W trakcie prac analitycznych odstąpiono od przeprowadzenia analizy klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, rezygnując także z modelowania opartego na danych z opinii ekspertów, które okazały się być niejednorodne.*

*Wytyczne ADA/USHHS 2012 zalecają badanie pantomograficzne w przypadku osób dorosłych z uzębieniem pełnym lub częściowym, gdy występuje*



podejrzanie m.in. występowania zmian okołowierzchołkowych, obecności częściowo wyrzniętych zębów, zmian próchnicowych, obecności niewyrzniętych zębów. Ocenę radiologiczną całej jamy ustnej preferuje się także u dorosłych z objawami uogólnionej choroby jamy ustnej lub z rozległym leczeniem stomatologicznym w wywiadzie. Wytyczne wskazują równocześnie, iż diagnostykę radiologiczną zleca się w sytuacjach, gdy wynik badania wpłynie na sposób postępowania. Ponadto zalecenia mogą nie mieć zastosowania dla każdego pacjenta, a ich stosowanie należy poprzedzić badaniem klinicznym i wywiadem. Europejskie Towarzystwo Endodontyczne (2006) wskazuje, że na potrzeby leczenia endodontycznego zdjęcie radiologiczne powinno uwidaczniać przynajmniej cały korzeń (korzenie) i około 2-3 mm okolicy okołowierzchołkowej, i powinno być ocenione przed przystąpieniem do leczenia. W ww. dokumentach nie określono siły rekomendacji wobec czego wszystkie zalecenia należy traktować bardzo ostrożnie. W wytycznych Komisji Europejskiej z 2004 r. zauważono, że pantomogram u dorosłych pacjentów może być wskazany w wybranych zabiegach dentystycznych, m.in. w ocenie ortodontycznej i niektórych zabiegach chirurgicznych jamy ustnej (oceniona siła zaleceń: C).

W opinii większości ekspertów klinicznych zdjęcie pantomograficzne pozwala uniknąć błędów diagnostycznych, postawić prawidłową diagnozę i zaplanować skuteczne leczenie, ale zaznaczają, że wnioskowana technologia powinna być wykonywana w przypadkach uzasadnionych medycznie. Nie są zgodni co do zasadności wykonywania zdjęcia pantomograficznego na potrzeby leczenia endodontycznego – część wskazuje zasadność badania w zagrożeniu pojedynczego zęba, część zaznacza zasadność wykonywania procedury przy 3 zębach zagrożonych, a część uważa, że na potrzeby leczenia endodontycznego wystarczające jest zdjęcie wewnątrzustne.

#### Problem ekonomiczny

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej, ponieważ wymagałaby przyjęcia szeregu niepewnych założeń. Prognozowany wpływ na budżet byłby wysoki i stanowiłby znaczący odsetek wydatków na leczenie stomatologiczne, co może wpłynąć niekorzystanie na realizację innych świadczeń stomatologicznych.

#### Główne argumenty decyzji

Nie ma wiarygodnych danych naukowych, które przemawiałyby za refundowaniem świadczenia według kryteriów zaproponowanych we wniosku. Zdjęcie pantomograficzne, jako element diagnostyki całej jamy ustnej, nie jest konieczne w leczeniu endodontycznym pojedynczego zęba, a zlecenie badania powinno zależeć od potrzeb klinicznych w danym przypadku. Refundacja zdjęcia pantomograficznego dla celów endodontycznych nie jest

*zasadną, dopóki nie będzie refundowane leczenie kanałowe wszystkich zębów. Oceniane świadczenie mogłoby być uwzględnione w ramach nowego produktu rozliczeniowego – diagnostyka stomatologiczna. Rozważyć należy wtedy również możliwość wykorzystania zdjęcia wielokrotnie, np. poprzez udostępnienie zdjęcia cyfrowego w systemie informatycznym na zasadach elektronicznej dokumentacji medycznej.*

**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.430.12.2018 „Zdjęcie pantomograficzne z opisem raz na 2 lata na potrzeby leczenia endodontycznego dorosłych”. Data ukończenia: 17.10.2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 98/2019 z dnia 28 października 2019 roku  
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej  
„Rentgenodiagnostyka – zdjęcie pantomograficzne  
z opisem raz na 5 lat”  
jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Rentgenodiagnostyka – zdjęcie pantomograficzne z opisem raz na 5 lat” jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady i zawartych w raporcie AOTMiT.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Zdjęcie pantomograficzne jest standardową procedurą współczesnej diagnostyki stomatologicznej, a zalecane jest zwłaszcza w przypadkach wymagających rehabilitacji protetycznej. Wykonanie zdjęcia pantomograficznego może wykazać np. konieczność usunięcia obecnych u pacjenta zębów. Alternatywne do pantomogramu technologie to zdjęcia wewnątrzustne (refundowane 2 pojedyncze zdjęcia rocznie) oraz tomografia komputerowa wiązki stożkowej (droższa i nierefundowana).*

#### Dowody naukowe

*Nie odnaleziono publikacji spełniających wnioskowane kryteria realizacji świadczenia. W trakcie prac analitycznych odstąpiono od przeprowadzenia analizy klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.*

*Wytyczne ADA/USHHS 2012 zalecają badanie radiologiczne w celu oceny możliwości zastosowania protez zębowych u osób bezzębnych, a także ustalenia planu leczenia implantologicznego, a jednym z wykorzystywanych badań może być pantomogram. U osób z uzębieniem pełnym lub częściowym ocenę radiologiczną całej jamy ustnej stosuje się w przypadkach uogólnionej choroby jamy ustnej lub przed rozległym leczeniem stomatologicznym. Wytyczne wskazują równocześnie, iż diagnostykę radiologiczną zleca się w sytuacjach, gdy wynik badania wpłynie na sposób postępowania. Zalecenia mogą nie mieć jednak zastosowania dla każdego pacjenta, a ich stosowanie należy poprzedzić badaniem klinicznym i wywiadem.*



Wytyczne Komisji Europejskiej z 2004 r. dotyczące ochrony radiologicznej wskazują, że w przypadku nowego dorosłego pacjenta z uzębieniem wybór rodzaju radiografii powinien opierać się na wywiadzie, badaniu klinicznym i indywidualnych wskazaniach. W przypadku pacjentów bezzębnych nie jest uzasadnione wykonywanie zdjęć radiologicznych, z wyjątkiem pacjentów przed leczeniem implantoprotetycznym lub z objawami klinicznymi (oceniona siła zaleceń: B).

Eksperti kliniczni uważają, że pantomogram jest technologią odpowiednią we wnioskowanym wskazaniu. Wskazują również, że u pacjentów po chirurgicznym leczeniu nowotworów w obrębie twarzoczaszki, kwalifikowanych do leczenia protetycznego, zasadnym jest, aby zdjęcie pantomograficzne wykonywać częściej niż raz na 5 lat, w zależności od potrzeb diagnostyczno-terapeutycznych.

#### Problem ekonomiczny

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej, ponieważ wymagałaby przyjęcia szeregu niepewnych założeń. Prognozowany wpływ na budżet płatnika może być wysoki i będzie stanowił znaczący odsetek wydatków na leczenie stomatologiczne.

#### Główne argumenty decyzji

Refundacja zdjęcia pantomograficznego u pacjentów rozpoczynających leczenie protetyczne jest zasadna, ale ze wskazań klinicznych (niezasadna u większości pacjentów bezzębnych). Cezura 5 lat nie znajduje uzasadnienia w danych naukowych i praktyce klinicznej. Podkreślić również należy, że technologia nie jest konieczna w każdym przypadku leczenia protetycznego i każdorazowo powinien o niej decydować lekarz. Rozważyć należy wtedy również możliwość wykorzystania zdjęcia wielokrotnie, np. poprzez udostępnienie zdjęcia cyfrowego w systemie informatycznym, na zasadach elektronicznej dokumentacji medycznej. Świadczenie powinno być fragmentem całościowego podejścia do finansowania opieki stomatologicznej. Pantomogram powinien być rozliczany w zryczałtowanym koszcie leczenia protetycznego.

#### **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.430.2.2019 „Rentgenodiagnostyka – zdjęcie pantomograficzne z opisem raz na 5 lat”. Data ukończenia: 17 października 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 99/2019 z dnia 28 października 2019 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazacort), tabletki à 6 mg i 30 mg we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy i niezasadne we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunologiczną, prowadzącą do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000, z 6.-10. krotną przewagą kobiet, najczęściej w wieku rozrodczym.*

*Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9% (95% CI: 0,6-1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn.*

*Miastenia (ang. myasthenia gravis) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego. Częstość występowania choroby szacuje się na 50-125/mln.*

*Zapalenie błony naczyniowej (ZBN), zgodnie z definicją, jest procesem dotyczącym tkanek naczyniówki, ale obecnie termin ten jest używany do określenia różnych postaci zapaleń wewnątrzgałkowych, które obejmują nie tylko naczyniówkę, ale również siatkówkę wraz z jej naczyniami. Jest to choroba o wielorakich przyczynach. W części przypadków nie udaje się określić etiologii zapalenia, określa się je wówczas mianem idiopatycznego.*



Najczęściej występującą postacią jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (60-90% przypadków). Choroba może prowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku; jest przyczyną utraty wzroku u 3-7% chorych w Europie. Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób, natomiast chorobowość - od 38 do 714 na 100 000 osób.

W chorobach tych stosowane są glikokortykosteroidy (GSK): prednison (PRD), prednizolon i metyloprednizolon.

Leczenie GSK powoduje wiele niepożądanych objawów, m.in. objawy zespołu Cushinga, szczególnie zwiększenie masy ciała, hirsutyzm i osteoporozę i Deflazakort (DFL), jest syntetyczną oksazolinową pochodną prednizolonu o nieco słabszym od niego działaniu (6 mg DFL odpowiada 5 mg prednizolonu i PRD, ale stosunek ten może wynosić nawet 1: 1,5). Ponieważ aktywny metabolit DFL tylko w niewielkim stopniu przekracza barierę krew-mózg, hamowanie przez niego osi podwzgórze-przysadka może być mniejsze niż innych GSK, dzięki czemu może on powodować mniejsze objawy niepożądane.

#### Dowody naukowe

Odnaleziono dwie publikacje, porównujące skuteczność PRD i DFL w TRU (Scudeletti 1993 i Ganapati 2018). W pierwszej z nich wykazano porównywalną efektywność obu leków u 12 pacjentów z TRU, bez odniesienia się do SAE. Druga była jednośrodkowym, otwartym, obserwacyjnym badaniem hinduskim, porównującym „head to head” DFL z PRD u 70 pacjentów z TRU, pod względem skuteczności i działań niepożądanych (Adverse Events; AE). Dotyczyły one objawów zespołu Cushinga, w tym zwiększenia masy ciała, hirsutyzmu, stężenia cukru we krwi na czczo i po posiłku, stężenia LDL oraz ubytku masy kostnej.

Liczba AE (średnia+/-SD) w grupie DFL wyniosła 5,9+/-6 i 4,8+/-3,7 w porównaniu do 14,1+/-7,7 i 9,4+/-5,5 w grupie PRD, odpowiednio w 3. i 6. miesiącu. Różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ). W wyniku analizy regresji wykazano, że w grupie PRD wystąpiło 6,7 razy więcej SAE [95%CI: 2,5-10,9] w 3. miesiącu oraz 4,2 razy więcej SAE [95%CI: 1,3-7,2] w 6 miesiącu w porównaniu do grupy DFL ( $p = 0.01$  i  $p = 0.03$ ). Obydwa GSK wykazały zbliżoną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji klinicznej.

Obydwa GSK wykazały zbliżoną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji klinicznej, choć w przypadku PRD wymagało to stosowania wyższych dawek (co jest niezgodne z dotychczasowymi danymi o mniejszej skuteczności DFL i mogło mieć wpływ na większą liczbę działań niepożądanych w grupie PRD).

Dwie rekomendacje, w tym EULAR 2019, nie wskazują na deflazakort, jako GSK rekomendowany w TRU. W razie dużego zatrzymania sodu i związanym z tym przyrostem masy ciała, można zastosować metyloprednizolon, którego działanie mineralokortykotropowe jest niewielkie. W porównaniu z prednizonem i prednizolonem wykazuje on silniejsze działanie

przeciwzapalne, natomiast w mniejszym stopniu wpływa na zatrzymanie sodu i wody w organizmie.

Odnaleziono dwie publikacje, porównujące skuteczność PRD i DFL w RZS (Scudeletti 1993 i Messina 1992). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wszystkich punktów końcowych związanych z oceną objawów RZS, w tym: sztywności porannej, obrzęku stawów oraz bolesności i tkliwości stawów. W badaniu Messina 1992 DFL miał mniej działań niepożądanych, ale badanie przeprowadzono w grupach liczących 8 pacjentów z RZS. W pracy Scudeletti 1993 nie odnoszono się do działań niepożądanych.

Odnaleziono 4 wytyczne dot. RZS: amerykańskie ACR z 2015 r., europejskie EULAR z 2016 r., brytyjskie NICE z 2018 r. i szkockie SIGN z 2011 r. W wytycznych wskazano prednizon jako podstawowy GKS, nie wymieniając w ogóle deflazakortu. Nie odnaleziono żadnej publikacji porównującej skuteczność PRD i DFL i ich działania niepożądane w miastenii.

Odnaleziono 4 wytyczne dot. miastenii: niemieckie DGN z 2016 r., brytyjskie ABN z 2015 r., europejskie EFNS/ENS z 2014 r. i międzynarodowego konsensusu ekspertów z 2016 r, które wskazują na prednizon jako podstawowy preparat GSK. Brak jest informacji odnośnie do zastosowania deflazakortu.

Jedyna praca porównująca DFL z PRD w ZBN (Cerqueti 1993) ma wiele niedociągnięć, w tym niejasną konstrukcję badania, brak randomizacji i otwarty charakter, pozwalający na zmiany w interwencji. Brak jest więc przekonujących dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo deflazakortu w ZBN oka.

Odnaleziono 3 wytyczne dot. ZBN oka: polskie PTO z 2018 r., amerykańskie panelu ekspertów z 2000 r. i amerykańskie z AAO z 2013 r. Polskie wytyczne zalecają zastosowanie prednizonu lub deflazakortu. Amerykański panel ekspertów wskazuje jako podstawowy lek metyloprednizolon. Wytyczne AAO odnoszą się jedynie do ogólnego zastosowania GKS.

#### Problem ekonomiczny

Dane z MZ, dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019, wykazały, że w ww. okresie sprowadzono i zrefundowano łącznie 20 opakowań po 100 tabletek i 28 opakowań po 30 tabletek produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 4 pacjentów z TRU na łączną kwotę 1180 zł netto. Wynika z tego, że lek nie jest zbyt drogi. Nie refundowano go w innych przedmiotowych wskazaniach.

#### Główne argumenty decyzji

Wyniki dwóch niewielkich badań, porównujących DFL z PRD w leczeniu TRU, wskazują na ich podobną skuteczność kliniczną. Praca Ganapati (2018), wykonana u 70 pacjentów, wykazała istotnie mniejszą liczbę działań niepożądanych po DFL. Dwoje konsultantów popiera sprowadzanie leku



*na import docelowy. Badanie Ganapati (2018) nie było randomizowane, ale wskazuje na zasadność wydawania zgód na import docelowy DFL dla osób, u których występują znacznie nasilone SAE, szczególnie po leczeniu metyloprednizolonem.*

*Wyniki dwóch bardzo niewielkich badań (w sumie 34 chorych) przeprowadzonych ponad 26 lat temu, porównujących DFL z PRD w leczeniu RZS, wskazują na ich podobną skuteczność kliniczną. Działania niepożądane oceniono zaledwie u 9 chorych otrzymujących DFL. Zalecenia towarzystw naukowych obejmują inne GSK, niż DFL. Praca Ganapati (2018), wykonana u 70 pacjentów, wykazała istotnie mniejszą liczbę działań niepożądanych po DFL, w porównaniu z PRD u pacjentów z TRU, ale leki podawano w dużych dawkach (odpowiednio 0,5 i 0,6 mg/kg). W RZS stosuje się znacznie mniejsze dawki GSK. Nie ma żadnych badań porównujących skuteczność PRD i DFL i ich działania niepożądane w miastenii.*

*Brak jest przekonujących dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo deflazakortu w ZBN oka. Wprawdzie wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego zalecają zastosowanie prednizonu lub deflazakortu, ale nie jest to zgodne z dwoma wytycznymi amerykańskimi, które zalecają GSK, ale z preferowaniem metyloprednizolonu.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr: OT.4311.4.2019 „Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu”, data ukończenia: 24 października 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle  
głowy, bóle z odbicia**

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml we wnioskowanym wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.*

*Jednocześnie Rada uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml w profilaktyce napadowych migrenowych bólów głowy.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia vegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego.*

*Migrena przewlekła jest chorobą dotyczącą 2–3%, a według ostatnich, przeprowadzonych w Polsce badań epidemiologicznych, nawet 10% ogólnej populacji (około 3,8 miliona osób). Migrena częściej występuje u kobiet. Według polskich rekomendacji, lekami pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny są: beta-adrenolityki (metoprolol, propranolol), antagoniści wapnia (flunarazyna), leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramid – zalecane w terapii migreny przewlekłej). Lekami drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny są: amitryptylina, naproksen, bisoprolol, toksyna botulinowa A.*

*W migrenie przewlekłej zaleca się ograniczanie leczenia doraźnego na rzecz jak najskuteczniejszego postępowania profilaktycznego. Według ChPL produkt Ajovy jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.*

*Bóle z odbicia - bóle głowy spowodowane nadużywaniem leków (ICD10: G44.4). Polekowy ból głowy to ból występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu, rozwijający się w następstwie regularnego nadużywania doraźnego lub*



objawowego leku przeciw bólowi głowy w okresie dłuższym niż 3 miesiące (co najmniej 10 dni w miesiącu - tryptany, ergotamina, opioidy lub przez co najmniej 15 dni w miesiącu - proste leki przeciwbólowe, NLPZ). Zazwyczaj (ale nie zawsze) ustępuje po zaprzestaniu nadużywania leku.

Częstość występowania w populacji wynosi 1-2%.

#### Dowody naukowe

Randomizowane badanie kliniczne 3. fazy (FOCUS - publikacja Ferrari 2019) prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą po niepowodzeniu profilaktyki z zastosowaniem produktów leczniczych z 2- 4 różnych klas leków, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Odnotowano istotne statycznie wyniki na korzyść fremanezumabu vs placebo w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, tj. średniej zmiany liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej. Znamienne różnice uzyskano zarówno w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną, jak i przewlekłą. Raportowano także istotne statystycznie różnice na korzyść fremanezumabu w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, w tym m.in. dla odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości dni z migreną, średniej redukcji liczby dni w miesiącu z użyciem leków przeciwbólowych, poprawy w zakresie jakości życia. Nie raportowano zgonów w czasie trwania badania. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to zaczerwienienie i stwardnienie w miejscu podania, zapalenie nosogardzieli. Mniej niż 1% pacjentów w grupie fremanezumabu doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

W publikacji Zhu 2018, będącej przeglądem systematycznym wraz z metaanalizą, wykazano redukcję liczby dni z migreną w miesiącu oraz redukcję miesięcznego zużycia leków przeciwmigrenowych po 12 tygodniach obserwacji, u pacjentów stosujących przeciwciała monoklonalne anty-CGRP w porównaniu z placebo.

Brak jest danych naukowych potwierdzających skuteczność leku w bólach głowy z odbicia.

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: europejskie EHF 2019, brytyjskie BASH 2019 oraz amerykańskie AHS 2019. W analizowanych wytycznych wskazano na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce migrenowych bólów głowy zarówno epizodycznych, jak i przewlekłych. Fremanezumab jest rekomendowany do stosowania w ostatniej linii leczenia migreny.

Wg. EHF 2019 i AHS 2019 warunkiem zastosowania terapii jest niepowodzenie przynajmniej dwóch terapii profilaktycznych lub istnienie przeciwwskazań do ich stosowania.

W europejskich i brytyjskich wytycznych zalecono odstawienie leków po 6-12 miesiącach skutecznego leczenia profilaktycznego.

*Produkt Ajovy (fremanezumab) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej wydane przez EMA w marcu 2019 r.*

*Problem ekonomiczny*

*Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla analizowanego produktu.*

*Roczny koszt terapii jednego pacjenta lekiem Ajovy, stosowanym raz na miesiąc wyniesie ok. 33 tys. zł. W przypadku uwzględnienia całej populacji, która zgodnie z danymi NFZ za rok 2017 i 2018 miała postawione rozpoznanie G43 – migrena (średnio 93 000 osób), roczny koszt terapii wyniósłby 3,05 mld.*

*Zgodnie z wytycznymi klinicznymi przeciwciała monoklonalne stosuje się dopiero w ostatniej linii leczenia migreny, w związku z tym oszacowanie uwzględniające stosowanie leku Ajovy u wszystkich pacjentów z migreną stanowi wariant mało prawdopodobny.*

*Główne argumenty decyzji*

*Obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Zdaniem eksperta klinicznego, wielu chorych z przewlekłą migreną traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych, co prowadzi do powstania bólów głowy z odbicia.*

*Uwaga Rady*

*Rada zwraca uwagę, że lek zarejestrowany jest w profilaktyce migrenowych bólów głowy, natomiast zlecenie Ministra Zdrowia tego nie precyzuje.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr: OT.4311.15.2019 „Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia”, data ukończenia: 17 października 2019 r.