



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.48.2019.MKZ

Protokół nr 46/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 18 listopada 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:10.

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

1. Dorota Kilańska
2. Maciej Karaszewski
3. Adam Maciejczyk
4. Tomasz Młynarski
5. Rafał Niżankowski
6. Tomasz Romańczyk
7. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
8. Janusz Szyndler

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Barbara Jaworska-Łuczak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Profilaktyka złamań osteoporotycznych dla mieszkańców powiatu kołobrzесьkiego”,
 - 2) „Fizjoterapia w domu pacjenta” (gm. Bierawa),
 - 3) „Kampania na rzecz wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców gminy Aleksandrów Łódzki w latach 2020-2025”,
 - 4) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób naczyniowych OUN” (m. Kędzierzyn-Koźle),
 - 5) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka jelita grubego” (m. Kędzierzyn-Koźle).
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50), gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem”.



4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Verzenio (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10, C50), gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfo blastyczną (dzieci)”.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zmiany technologii medycznej w zakresie wskazań dla procedur zawartych w wykazie świadczeń gwarantowanych (ICD-9):
 - 84.502 – wprowadzenie czynników wzrostu pochodzenia autogenicznego,
 - 84.503 – wprowadzenie czynników wzrostu z komórek macierzystych,w zakresie leczenia szpitalnego w odniesieniu do obszaru ortopedii i traumatologii ruchu.
9. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Decyzją prowadzącego posiedzenie, dyskusja i głosowanie dotyczące dwóch programów polityki zdrowotnej, objętych 4 i 5 podpunktem 2 punktu porządku obrad zostały przesunięte pod koniec porządku obrad.

Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2 1) Analityk Agencji omówił dane o programie polityki zdrowotnej powiatu kołobrzeskiego w zakresie profilaktyki złamań osteoporotycznych, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

2) Analityk Agencji omówił dane o programie polityki zdrowotnej gminy Bierawa w zakresie fizjoterapii, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

3) Analityk Agencji omówił dane o programie polityki zdrowotnej gminy Aleksandrów Łódzki w zakresie wspierania osób dotkniętych niepłodnością, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Piotr Szymański, Adam Maciejczyk, Rafał Niżankowski, Tomasz Młynarski.

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

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

4) Analityk Agencji omówił dane o programie polityki zdrowotnej miasta Kędzierzyn-Koźle w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób naczyniowych.

5) Analityk Agencji omówił dane o programie polityki zdrowotnej miasta Kędzierzyn-Koźle w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka jelita grubego.

Głos zabrali: Tomasz Romańczyk i Piotr Szymański.

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował informacje z raportu dot. leku Verzenios (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenie raka piersi, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W ramach dyskusji Piotr Szymański, Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski, Piotr Szymański oraz Tomasz Romańczyk sformułowali finalną wersję stanowiska, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji podsumował informacje o leku Verzenios (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenie raka piersi, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji Rady udział wzięli: Piotr Szymański oraz Tomasz Romańczyk, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Decyzją prowadzącego, Rada w dalszej kolejności przeszła do omówienia tematów dot. oceny leków: Mabthera oraz Opdivo.

Ad 6. Propozycję opinii dot. leku Mabthera (RDTL) stosowanego w toczeniu rumieniowatym przedstawił Tomasz Romańczyk, natomiast analityk Agencji podsumował dane z raportu.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 7. Propozycję opinii w sprawie leku Opdivo (RDTL) w rozsiałym raku nerki przedstawił Artur Zaczyński.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

cd. Ad 2 4) Propozycję opinii Rady w sprawie programu polityki zdrowotnej miasta Kędzierzyn-Koźle w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób naczyniowych przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

cd. Ad 2 5) W związku z nieobecnością członka Rady wyznaczonego do przygotowania propozycji opinii o programie polityki zdrowotnej miasta Kędzierzyn-Koźle w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka jelita grubego Rady, przedstawił ją Piotr Szymański.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 5. Propozycję stanowiska dot. leku Blincyto (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną przedstawił Rafał Niżankowski, natomiast analityk Agencji uzupełnił informacje z raportu.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski oraz Maciej Karaszewski.

W dalszej kolejności Rada wysłuchała stanowiska dopuszczonego do udziału w posiedzeniu eksperta, który odpowiadał także na pytania Rady.

Posiedzenie opuścił Tomasz Romańczyk.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie zmiany technologii medycznych dot. wprowadzenia czynników wzrostu pochodzenia autogenicznego oraz czynników wzrostu z komórek macierzystych.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Rafał Niżankowski, Maciej Karaszewski oraz Piotr Szymański.

Propozycję stanowiska przedstawił Janusz Szyndler.

W dalszej części dyskusji udział wzięli: Adam Maciejczyk oraz Piotr Szymański, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (8 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 9. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dn. 16 grudnia br.

Ad 10. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 13:38.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 370/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku o projekcie programu „Profilaktyka złamań osteoporotycznych dla mieszkańców powiatu kołobrzeskiego”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Profilaktyka złamań osteoporotycznych dla mieszkańców powiatu kołobrzeskiego”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady i uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania osteoporozy, zaplanowany do realizacji przez powiat kołobrzeski. Program zakłada przeprowadzenie oceny czynników ryzyka, badania metodą FRAX oraz badania densytometrycznego wśród kobiet w wieku powyżej 65 lat zamieszkujących powiat kołobrzeski. Program ma być realizowany w latach 2020-2022.

W ramach programu zaplanowano interwencje edukacyjne dla uczestników i personelu medycznego, oszacowanie 10-letniego ryzyka złamania kości metodą FRAX, a także selektywne wykonywanie badania densytometrycznego (u osób z wysokim ryzykiem złamań).

Kampania informacyjna dotycząca powikłań osteoporozy i zapobiegania powikłaniom, ma być prowadzona w mediach lokalnych oraz placówkach ochrony zdrowia, a także szkołach oraz dużych zakładach pracy.

Zaproponowany cel główny PPZ, to „zmniejszenie liczby złamań osteoporotycznych wśród mieszkańców powiatu kołobrzeskiego, w szczególności kobiet po 65 roku życia. Identyfikacja kobiet po menopauzie, zagrożonych złamaniamiiskoenergetycznymi oraz chorych po złamaniach osteoporotycznych, w celu kierowania ich do właściwych specjalistów zajmujących się diagnostyką, prewencją i leczeniem osteoporozy.”. Projekt zawiera dwa cele szczegółowe. Programem nie będą mogły być objęte kobiety z już rozpoznaną i leczoną osteoporozą. Należy przy tym zauważyć, że osteoporoza nie jest wymieniona w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. z 2018 r., poz. 469). Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji.



Finansowanie programu przewidziano ze środków gminy Kołobrzeg.

Wnioskodawca przedstawił koszt całkowity i koszty jednostkowe dla całego okresu trwania programu. Powiat będzie ubiegać się o dofinansowanie części działań realizowanych w programie na podstawie art. 48d ust. 1 Ustawy

Uwagi Rady:

Wnioskodawca w treści projektu nie podaje konkretnych interwencji edukacyjnych, co wymaga uzupełnienia. Rekomendacje wskazują między innymi na konieczność edukacji w zakresie: oceny ryzyka upadków, celów leczenia, ograniczeń w poruszaniu się, pierwszej pomocy w przypadku upadku. Interdyscyplinarny zespół profesjonalistów powinien przekazać informacje na temat korzyści wynikających z m.in. stosowania diety, suplementacji witaminy D aktywności fizycznej oraz innych zmian w stylu życia. Poziom wiedzy populacji powinien być oceniany z wykorzystaniem kwestionariusza oceny wiedzy przed i po interwencjach edukacyjnych.

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.441.146.2019 „Profilaktyka złamań osteoporotycznych dla mieszkańców powiatu kołobrzесьkiego” realizowany przez: Powiat kołobrzесьki, Warszawa, listopad 2019 oraz Raportu „Profilaktyka i wczesne wykrywanie osteoporozy pierwotnej w ramach programów polityki zdrowotnej” z października 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 371/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku o projekcie programu „Fizjoterapia w domu pacjenta” (gm. Bierawa)

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Fizjoterapia w domu pacjenta” (gm. Bierawa), pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady i uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Projekt programu odnosi się do problemu zdrowotnego, jakim jest „rehabilitacja”, priorytetu zdrowotnego o którym mowa w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469), świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. (Dz. U. z 2013 r. poz. 1522) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 9 maja 2017 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej (Dz.U. 2017, poz. 946) w warunkach domowych.

Zaproponowany cel główny programu to zwiększenie mieszkańcom Gminy Bierawa dostępności do zabiegów fizjoterapeutycznych oraz poprawa jakości życia osób niepełnosprawnych poprzez przywracanie im sprawności ruchowej”. W programie mają uczestniczyć osoby zamieszkujące teren Gminy, posiadające skierowanie od lekarza rodzinnego, lekarza specjalisty rehabilitacji ogólnej lub medycznej w zakresie posiadanych dysfunkcji ruchu (50 osób w każdym z lat trwania programu, co zgodnie z szacunkami analitycznymi stanowi około 10% populacji docelowej.

W ramach programu zaplanowano szereg zabiegów , w tym m.in.: ćwiczenia bierne, czynno-bierne, wspomagane, czy też działania ogólnousprawniające, w zakresie lokomocji i samoobsługi. Przed przystąpieniem do zabiegów zostanie określony rodzaj procedur rehabilitacyjnych, ich liczba oraz czas trwania.

Ocena jakości świadczeń będzie prowadzona przy wykorzystaniu ankiety satysfakcji pacjenta.

Program ma być sfinansowany ze środków gminy Bierawa. Określono koszty jednostkowe, roczne i całkowite programu.



Uwagi Rady:

1. *Plan rehabilitacji powinien być indywidualny i dostosowany do potrzeb wynikających ze statusu zdrowotnego pacjenta, zakresu potrzebnej pomocy fizjoterapeutycznej, kompleksowości, wczesności i ciągłości procesu rehabilitacji. Pacjenci powinni otrzymywać tyle świadczeń terapeutycznych ile „potrzebują” i są w stanie tolerować, aby przystosować, odzyskać i/lub wrócić do optymalnego osiągnięcia niezależności funkcjonowania. Osiągnięcie celu głównego przy ograniczonym katalogu świadczeń nie jest możliwe.*
2. *Cele wskazane w PPZ wymagają przeformułowania. Konieczne jest również wskazanie mierników bezpośrednio odpowiedzialnych za określenie zmian zachodzących u pacjenta po zastosowaniu danych interwencji.*
3. *Wyniki badań wskazują na istotność interwencji edukacyjnych w zwiększeniu skuteczności rehabilitacji. Efektywna edukacja winna być prowadzona na podstawie zindywidualizowanego planu opieki.*
4. *Ewaluacja winna być prowadzona w oparciu o dostępne narzędzia oceny (np. ICF, czy ADL i I-ADL).*

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.441.148.2019 „Fizjoterapia w domu pacjenta” realizowany przez: Gminę Bierawa, Warszawa, listopad 2019 oraz Aneksu „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży” z sierpnia 2016 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 372/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku

o projekcie programu „Kampania na rzecz wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Gminy Aleksandrów Łódzki w latach 2020-2025”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Kampania na rzecz wspierania osób dotkniętych niepłodnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Gminy Aleksandrów Łódzki w latach 2020-2025”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady i uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Wnioskodawca przedstawił problem zdrowotny, jakim jest niepłodność. W treści projektu przedstawiono definicję, przyczyny oraz sposoby leczenia niepłodności. Sytuacja epidemiologiczna została jednak opisana w sposób zdawkowy. W projekcie zaznaczono, że współczynnik dynamiki demograficznej, czyli stosunek liczby urodzeń żywych do liczby zgonów, wynosi dla gminy zaledwie 0,81 i jest znacznie mniejszy od współczynnika dynamiki demograficznej dla całego kraju.

W ramach ocenianego projektu zaplanowano przeprowadzenie następujących interwencji:

- 1) procedura zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem własnych gamet pary (dawstwo partnerskie) lub z wykorzystaniem nasienia dawcy (dawstwo inne niż partnerskie),*
- 2) procedura zapłodnienia pozaustrojowego z wykorzystaniem żeńskich komórek rozrodczych (dawstwo inne niż partnerskie),*
- 3) procedura adopcji zarodka (dawstwo inne niż partnerskie).*

Zgodnie z rekomendacjami PTMR/PTG 2018 oraz opiniami ekspertów zaplanowana przez wnioskodawcę procedura zapłodnienia pozaustrojowego IVF ma udowodnioną, najwyższą skuteczność spośród wszystkich metod wspomaganego rozrodu. Leczenie niepłodności w drodze zapłodnienia pozaustrojowego nie jest obecnie w Polsce finansowane w ramach świadczeń



gwarantowanych. Procedury w tym zakresie są regulowane przez przepisy ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności.

Biorąc pod uwagę zaplanowany budżet można oszacować, że z programu będzie mogło skorzystać 20 par rocznie. Głównymi kryteriami kwalifikacji do programu będą: wiek kobiety do 40 r.ż. (lub 45 r.ż. w przypadku dobrze rokującej rezerwy jajnikowej); stwierdzona przyczyna niepłodności lub nieskutecznego leczenia niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do programu; zamieszkiwanie na terenie gminy od co najmniej 3 lat. Zastrzeżono, że pary przystępujące do programu muszą posiadać aktualne wyniki badań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Określono również szereg kryteriów wykluczenia, w tym nawracające utraty ciąży w tym samym związku (więcej niż trzy udokumentowane poronienia) czy wady macicy uniemożliwiające donoszenie ciąży.

Udział w programie będzie gwarantował uczestnikom możliwość skorzystania z jednego cyklu zapłodnienia pozaustrojowego. W treści projektu programu określono, że „zaleca się transferowanie jednego zarodka do jamy macicy, a jedynie w uzasadnionych przypadkach, jak np. wiek pacjentki, dopuszcza się transfer maksymalnie dwóch zarodków”. Zarodki, które nie zostaną przeniesione do macicy, mają być przechowywane. Koszty przechowywania ponosić będzie włączona do programu para. Ponosić ona też będzie koszt ewentualnych kolejnych cykli zapłodnienia pozaustrojowego.

Promocję i akcję informacyjną dotyczącą programu mają zapewnić Burmistrz Aleksandrowa Łódzkiego oraz realizatorzy programu.

Projekt przewiduje dofinansowanie do zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości 5.000 zł. Koszty całkowite programu wyniosą 600.000 zł (100.000 zł rocznie) i zostaną sfinansowane z budżetu gminy.

Należy zwrócić uwagę, w ślad za raportem AOTMiT, że założone w ramach celu głównego programu zwiększenie świadomości zdrowotnej nie będzie możliwe do osiągnięcia ze względu na brak działań edukacyjnych. Cel w postaci poprawy dostępu do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności nie odnosi się do efektu zdrowotnego. Z kolei cel dotyczący leczenia niepłodności metodami wspomaganego rozrodu został sformułowany w postaci działania. Korekty wymagają również cele szczegółowe oraz mierniki efektywności. Ocena jakości świadczeń w programie ma być prowadzona m.in. w oparciu o analizę wyników ankiety satysfakcji, jednak do projektu nie załączono wzoru ankiety. Ewaluacja programu powinna z kolei opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu a stanem po jego zakończeniu, co nie zostało uwzględnione w projekcie.

W licznych wytycznych podkreśla się, że leczenie niepłodności powinno być uzupełnione odpowiednim poradnictwem – co nie zostało uwzględnione przez

wnioskodawcę – obejmującym m.in. kwestię ryzyka okołoporodowego wynikającego ze stosowania ART oraz ryzyka wynikającego z zachodzenia w ciążę mnogie, wyjaśnianie dostępnych opcji terapeutycznych, rezultatów leczenia, możliwość przedyskutowania wątpliwości w celu podjęcia świadomej decyzji oraz specjalistyczną opiekę psychologiczną lub informacje o sposobach uzyskania tego typu opieki.

W projekcie programu nie uszczegółowiono kosztów jednostkowych poszczególnych usług wykonywanych w ramach planowanego zapłodnienia pozaustrojowego. Nie oszacowano też kosztów działań informacyjnych.

Rada Przejrzystości wskazuje dodatkowo, że program powinien zostać uzupełniony o:

- opracowanie przejrzystych zasad sprawiedliwego dostępu do programu zainteresowanych parom;
- opracowanie zasad kwalifikacji dawców gamet do dawstwa niepartnerskiego oraz procedury adopcji zarodków,
- wskazanie zasad dostępu i określenie zakresu diagnostyki preimplantacyjnej.
- wprowadzenie obowiązku szczegółowego informowania beneficjentów o procedurze kriokonserwacji i zasadach jej finansowania, w tym o wskazanie liczby komórek jajowych poddawanych zapłodnieniu, pozwalającej określić liczbę zarodków nadliczbowych poddawanych kriokonserwacji,
- określenie zasad postępowania z kriokonserwowanymi zarodkami po zakończeniu projektu, na wypadek zakończenia działalności biobanku lub po upływie 20 lat ustawowego obowiązku kriokonserwacji,
- stworzenie możliwości skorzystania przez pary z procedury kriokonserwacji komórek jajowych zamiast kriokonserwacji embrionów.

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.441.149.2019 „Kampania na rzecz wspierania osób dotkniętych niepełnością z wykorzystaniem metod zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców Gminy Aleksandrów Łódzki w latach 2020-2025” realizowany przez: Gminę Aleksandrów Łódzki, Warszawa, listopad 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu leczenia niepełności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – wspólne podstawy oceny”, styczeń 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 103/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku
w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu
lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”,
gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500979,*
- *Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500986,*
- *Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 szt., kod EAN: 0501460250099,*

w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia jego ceny.

Rada nie akceptuje proponowanego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka uznaje za zasadne objęcie leku refundacją jedynie po obniżeniu ceny leku

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Najnowsze dane KRN wskazują, że w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 kobiet oraz 149 mężczyzn. W 2016 r. odnotowano 6493 zgony kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonów wśród kobiet. Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5 letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Ważnym czynnikiem predykcyjnym u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie



hormonalne, natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem.

Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Lek uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy, blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego do terapii abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem kwalifikują się pacjentki na raka piersi wykazujące ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazujące ekspresji receptora typu 2 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), z miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym rakiem piersi lub przerzutowym rakiem piersi (IV stopień zaawansowania), po uprzednim leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi

niezależnie od stanu menopauzalnego.

Dowody naukowe

W ramach przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem uwzględniono jedno randomizowane badanie kliniczne – MONARCH-2, w którym skuteczność tej terapii porównano z placebo w skojarzeniu fulwestrantem. W badaniu MONARCH-2 wykazano przewagę terapii skojarzonej abemacyklibem i fulwestrantem nad fulwestrantem + placebo w zakresie wydłużenia OS i PFS oraz częstości uzyskiwania obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo porównano pośrednio działanie abemacyklibu z podstawowym komparatorem - palbocyklibem (badanie PALOMA-3) w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz z pozostałymi komparatorami: eksemestanem, anastrozolem i letrozolem. Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu i palbocyklibu, stosowanych w skojarzeniu z fulwestrantem, nie wykazały istotnych statystycznie różnic między terapiami w zakresie OS i PFS.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wg ChPL są biegunka, zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i zmniejszenie apetytu. Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu z palbocyklibem, stosowanych z fulwestrantem, w zakresie bezpieczeństwa wskazują na istotną statystycznie większą szansę wystąpienia biegunki, natomiast mniejszą szansę wystąpienia neutropenii oraz zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia podczas terapii abemacyklibem + fulwestrant w porównaniu z komparatorem. Wyniki porównania powyższych terapii w zakresie jakości życia obejmującej ogólną ocenę nie wykazały różnic pomiędzy terapiami.

Najnowsze wytyczne kliniczne (NCCN 2019) wskazują zastosowanie inhibitora CKD 4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem, w grupie pacjentów poddanych analizie, jako technologii o największej sile rekomendacji.

W ramach programu lekowego niezbędne jest ujednoczenie zasad kwalifikacji pacjentek do leczenia palbocyklibem i abemacyklibem - w pierwszym programie można zastosować leczenie również u chorych

Zdaniem Rady do ocenianego programu powinny kwalifikować się pacjentki w takim samym stanie sprawności jak w przypadku palbocyklibu.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa: terapia abemacyklibem jest od leczenia palbocyklibem

Wpływ na budżet płatnika publicznego. Analiza wpływu na budżet wykazała wydatków płatnika publicznego w wyniku objęcia refundacją wnioskowanego leku. Należy podkreślić, że wyniki oceny wpływu wprowadzenia wnioskowanej refundacji dla abemacyklibu obarczone są znaczną niepewnością, dotyczącą liczebności populacji docelowej, a także założeń przejścia rynku przez wnioskowaną interwencję.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem decyzji Rady jest wysoka cena terapii abemacyklibem, również w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS.

W analizie pośredniej wyników badań klinicznych nie wykazano przewagi ocenianej terapii w stosunku do dostępnej w ramach refundowanego programu lekowego z zastosowaniem palbocyklibu.

Uwagi Rady

Rada wskazuje na zasadność utworzenia wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów kinaz CDK4/6.

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.4331.48.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestranem we wskazaniu: »Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)«”. Data ukończenia: 8 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eli Lilly 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: (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 104/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku
w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu
lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”,
gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500979,*
- *Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500986,*
- *Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 szt., kod EAN: 0501460250099,*

w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie pod warunkiem obniżenia jego ceny.

Rada nie akceptuje proponowanego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka i uznaje za zasadne objęcie leku refundacją jedynie po obniżeniu ceny leku [redacted]. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego dotyczące wymogu ujednoczenia zasad kwalifikacji.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Najnowsze dane KRN wskazują, że w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 kobiet oraz 149 mężczyzn. W 2016 r. odnotowano 6493 zgony kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonów wśród kobiet. Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5 letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Ważnym czynnikiem predykcyjnym u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie



hormonalne, natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem.

Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy, blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza.

Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego do terapii abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy kwalifikują się pacjentki na raka piersi wykazujące ekspresję receptora hormonalnego i niewykazujące ekspresji receptora typu 2 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym rakiem piersi lub przerzutowym rakiem piersi (IV stopień zaawansowania).

W ramach programu lekowego niezbędne jest ujednoczenie zasad kwalifikacji pacjentek do leczenia palbocyklibem i abemacyklibem - w pierwszym programie można zastosować leczenie również u chorych, u których zastosowano wcześniejszej chemioterapię. Do pierwszego programu można także włączyć chorych w stanie sprawności 0-2 wg ECOG, [REDACTED]

[REDACTED]. Zdaniem Rady do ocenianego programu powinny kwalifikować się pacjentki w takim samym stanie sprawności jak w przypadku palbocyklibu.

W analizie jako podstawowy komparator uwzględniono palbocyklib i rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, ze względu na fakt, że są to substancje refundowane w ramach programu lekowego B.9, jednocześnie mające identyczny mechanizm działania oraz są identycznie pozycjonowane w wytycznych klinicznych. Dodatkowo uwzględnione przez wnioskodawcę komparatory to niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol), tamoksyfen, fulwestrant i eksemestan.

Dowody naukowe

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (MONARCH-3), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abemacyklibu (ABE) w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI) w porównaniu do placebo stosowanego w skojarzeniu z NSAI. Przeprowadzono także porównanie pośrednie ocenianej interwencji z komparatorami podstawowymi tj. palbocyklibem i rybocyklibem stosowanym w skojarzeniu z NSAI oraz z pozostałymi komparatorami tj. eksemestaniem, fulwestrantem i tamoksyfenem w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Ocena wpływu analizowanej terapii na przeżycie całkowite pacjentów nie było możliwe, ponieważ w badaniu MONARCH-3 nie osiągnięto mediany przeżycia

całkowitego w żadnej z badanych grup. Brak szczegółowych wyników dotyczących przeżycia uniemożliwił również przeprowadzenie porównania pośredniego zastosowania ABE + NSAI z wybranymi komparatorami.

Wyniki porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów stosujących abemacyklib + NSAI w stosunku do grup stosujących palbocyklib + NSAI lub rybocyklib +NSAI. Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu stosowanego z NSAI z tamoksyfenem, eksemestanem i fulwestranem wskazują na możliwość istotnie statystycznie dłuższego przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu z eksemestanem oraz z tamoksyfenem.

Analiza bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi według ChPL Verzenio są biegunka, zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i zmniejszenie apetytu.

Analiza bezpieczeństwa opierająca się na porównaniu pośrednim abemacyklibu +NSAI z rybocyklibem + NSAI oraz palbocyklibem + NSAI wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, a także częstości występowania neutropenii. W przypadku częstości występowania biegunek, wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji w porównaniu do ww. komparatorów.

Analiza bezpieczeństwa oparta na bezpośrednim porównaniu abemacyklibu + NSAI z vs NSAI wykazała gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do NSAI.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na statystycznie istotną wyższą szansę występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksifen i eksemestanu, natomiast nie odnotowano takich różnic w porównaniu abemacyklibu z fulwestranem.

Problem ekonomiczny

Przeprowadzono analizę ekonomiczną z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów (CMA), zakładając brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a palbocyklibem w skojarzeniu z NSAI i rybocyklibem w skojarzeniu z NSAI. Wyniki analizy podstawowej wskazują na [] koszty związane ze stosowaniem abemacyklibu w porównaniu z palbocyklibem [] w wariancie z RSS, jak i bez RSS. Natomiast w przypadku porównania z rybocyklibem stosowanie abemacyklibu jest [] w wariancie bez RSS, natomiast generuje oszczędności w wariancie z RSS. Ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia cen komparatorów na podstawie przetargów, a jedynie cen z obowiązującego Obwieszczenia MZ. Przyjęcie cen palbocyklibu

i rybocyklibu na podstawie danych pochodzących z przetargów szpitalnych wykazało jednak, iż stosowanie produktu Verzenios w miejsce obecnie refundowanych komparatorów generuje [REDACTED] kosztów zarówno w wariantcie bez RSS jak i w wariantcie z RSS.

Porównania z pozostałymi komparatorami, tj. niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (NSAI), tamoksyfenem, eksemestaniem (EXE) i fulwestrantem (FUL) dokonano z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności. [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wykazała [REDACTED] wydatków płatnika publicznego w wyniku objęcia refundacją wnioskowanego leku. Należy podkreślić, że wyniki oceny wpływu wprowadzenia wnioskowanej refundacji dla abemacyklibu obarczone są znaczną niepewnością, dotyczącą liczebności populacji docelowej, a także założeń przejęcia rynku przez wnioskowaną interwencję.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania wytycznych refundacyjnych odnaleziono 6 rekomendacji, z czego dwie były pozytywne, 2 były pozytywne warunkowo, a pozostałe dwie pozytywne z ograniczeniem populacji pacjentów mogących stosować abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy. Jako warunek pozytywnych rekomendacji wskazano konieczność obniżenia kosztów abemacyklibu i poprawy efektywności kosztowej (CADTH 2019, SMC 2019). W rekomendacji CADTH 2019 pozytywną decyzję uwarunkowano obniżeniem kosztu terapii abemacyklibem do kosztu innych dostępnych inhibitorów CDK 4/6.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem uzasadniającym opinię Rady jest wysoka cena terapii abemacyklibem, również w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS. W analizie pośredniej wyników badań klinicznych nie wykazano przewagi ocenianej terapii w stosunku do dostępnej w ramach refundowanego programu lekowego z zastosowaniem palbocyklibu. Nie jest jasne czy abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych. Abemacyklib charakteryzuje się podobną skutecznością co palbocyklib i rybocyklib.

Uwagi Rady

Rada wskazuje na zasadność utworzenia wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów kinaz CDK4/6.

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.4331.49.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w ramach programu lekowego: »B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)«”. Data ukończenia: 8 listopada 2019.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eli Lilly 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: (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 373/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 50 ml), we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE)/zespołem Sjogrena, zapaleniem naczyń związanych z IgA, chorobą Hashimoto, od września w związku z zaostrzeniem SLE – kłębuszkowym zapaleniem nerek – zespół nerczycowy. Wcześniejsze leczenie obejmowało: sterydy, mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

- *chłoniaki nieziarnicze;*
- *przewlekła białaczka limfocytowa;*
- *reumatoidalne zapalenie stawów;*
- *ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń;*
- *pęcherzyca zwykła.*

We wnioskowanym wskazaniu odnaleziono dwa badania RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu (RTX) względem placebo. Badanie EXPLORER (Merrill 2010) dotyczyło leczenia toczenia rumieniowatego układowego (SLE) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badanie LUNAR (Rovin 2012) dotyczyło leczenia pacjentów z proliferacyjną nefropatią toczniową (LN). W badaniu EXPLORER 52 tygodniu nie odnotowano żadnej różnicy dla całkowitych



odpowiedzi klinicznych lub częściowych odpowiedzi klinicznych między grupą rytuksymabu (12,4% z CR i 17,2% z PR), a grupą placebo (15,9% z CR i 12,5% z PR) w stosunku do ogólnego odsetka odpowiedzi (29,6% vs. 28,4%). Ogólny odsetek odpowiedzi nerek na leczenie w badaniu LUNAR wynosił odpowiednio 56,9% w grupie dla rytuksymabu i 45,8% w grupie placebo ($P = 0,18$).

Ponadto włączono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Lan 2012, Alshaiqi 2018 oraz Duxbury 2012, w których przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa RTX w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE) (w tym nefropatii toczniowej).

Wynik metaanalizy LAN 2012 wskazuje, że leczenie RTX miało znaczący wpływ na zmianę aktywności choroby w skali BILAG w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,00001$). Do oceny zmian aktywności w skali SLEDAI włączono 5 badań. Badania oceniono jako niehomogeniczne. Wynik metaanalizy także wskazuje, że leczenie RTX miało znaczący wpływ na zmianę aktywności choroby w skali SLEDAI w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,00001$). W wyniku metaanalizy uzyskano także istotnie znaczące obniżenie dawki prednizonu oraz poziomu białka w moczu.

W nowszej metaanalizie Alshaiqi 2018 odnotowano istotny statystycznie spadek w aktywności choroby w skali BILAG zarówno w LN- nefropatii toczniowej (średnia różnica = -10; 95% CI [-4,37 do -15,63]; $p < 0,001$) i SLE (średnia różnica = -10,16; 95% CI [-8,36 do -11,97]; $p < 0,001$). Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10,15; 95% CI [8,43 do -11,87]; $p < 0,001$.

Zmiany w wyniku SLEDAI zostały zgłoszone w 4 badaniach, heterogenicznych względem siebie. Wynik SLEDAI znacząco spadł zarówno w LN (średnia różnica = -10,59; 95% CI [-9,40 do -11,78]; $p < 0,001$) i SLE (średnia różnica = -6,90; 95% CI [-4,17 do -9,63]; $p < 0,001$) pacjentów po terapii RTX. Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10; 95% CI [-8,91 do -11,09]; $p < 0,001$.

Według autorów omawianych metaanaliz różnice w wynikach badań RCT i badań obserwacyjnych wynikały m. innymi z różnych kryteriów włączenia pacjentów do badań. Do badań RCT włączano osoby z aktywnym SLE, którzy wcześniej nie otrzymywali wysokich dawek kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych, jednocześnie wykluczano osoby wcześniej stosujące CYC.

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych jako komparator wskazano belimumab.

Bezpieczeństwo stosowania

W cytowanych RCT bezpieczeństwo stosowania: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. W grupie rytuksymabu częściej występowała neutropenia, leukopenia i niedociśnienie. Połączenie rytuksymabu z MMF i kortykosteroidami nie spowodowało żadnych nowych lub nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa.

Zdarzenia niepożądane, w tym te, które mogły być związane z badaniem leku, występowały z podobną częstotliwością w obu grupach leczenia. Neutropenia, leukopenia i niedociśnienie występowały częściej w grupie rytuksymabu. Związane z infekcją zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstotliwością w ramionach placebo i rytuksymabu do 78 tygodni (odpowiednio 90% i 85% pacjentów).

W dostępnej literaturze z innych wskazań stosowania leku (badania Tay 2009, i Yang 2013, Sarah 2016) raportowano jedynie w pojedynczych przypadkach rozwoju gorączki podczas neutropenii i aspiracyjnego zapalenia płuc.

Należy jedna zwrócić uwagę na fakt, że producent w ChPL wskazał na szereg bardzo często występujących działań niepożądanych (jak np.: zakażenia bakteryjne, wirusowe, neutropenia, nudności, gorączka, dreszcze, obniżony oz. IgG) oraz opublikowano 2 komunikaty na stronach URPL dot. stosowania tego leku. Jeden z nich wskazujący na możliwość reakcji na wlew dożylny prowadzący do zgonu zalecał stosowanie w premedykacji 100 mg metyloprednizolonu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Badania obserwacyjne wskazują, że jest lekiem skutecznym w leczeniu toczenia rumieniowatego z zajęciem i bez zajęcia nerek. Powinien być stosowany u chorych z nawrotem zajęcia nerek w przebiegu choroby oraz u chorych z nawrotem choroby.

EULAR zaleca zastosowanie rytuksymabu u chorych z utrzymującą się aktywnością choroby i u chorych z częstymi zaostrzeniami, najczęściej w połączeniu z hydroksychlorochiną i glikokortykosteroidami.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt jednego cyklu (2 wlewy dożylnie po 1000 mg) terapii lekiem MabThera (4 fiołki po 50 ml, 10 mg/ml) jest wysoki.

Oprócz wnioskowanego leku zidentyfikowano następujące zarejestrowane w Polsce produkty lecznicze zawierające rytuksymab: Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo i Truxima. Aktualnie na liście refundacyjnej znajdują się produkty lecznicze Blitzima, MabThera i Riximyo.

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że komparatorem dla rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu będzie stosowanie belimumabu. Należy jednak zaznaczyć, że belimumab jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek. W przypadku przeciwwskazań do stosowania belimumabu brak komparatora dla wnioskowanej terapii.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt takich samych dwóch wlewów najtańszego odpowiednika, leku Riximyo, jest niższy. Powyższe koszty odnoszą się do 26 tygodni terapii. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

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

Przyjmując częstości występowania toczenia rumieniowatego układowego na 20-50/100 000 (Szczeklik 2018) można oszacować, że zgodnie z opinią eksperta od 38 do 288 pacjentów będzie stosować rytuksymab.

Koszty NFZ oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą [REDAKTOWANE] dla 26 tygodni terapii i [REDAKTOWANE] dla 52 tygodni terapii. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą odpowiednio 0,46-3,48 mln zł i 0,93-6,97 mln zł dla leku MabThera oraz 0,42-3,13 mln zł i 0,84-6,27 mln zł dla leku Riximyo. Koszty leku Benlysta wynoszą 0,88-6,60 mln zł dla 13 tygodni terapii, 1,41-10,56 mln zł dla 26 tygodni terapii oraz 2,64-19,81 mln zł dla 52 tygodni terapii. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

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

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (EULAR i BSR), dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Zgodnie z którymi w przypadku postaci SLE odpornej na inne leki immunosupresyjne powinno się rozważyć stosowanie rytuksymabu lub belimumabu. Należy zaznaczyć, że zgodnie z ChPL belimumab (Benlysta) jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek. W przypadku przeciwwskazań do stosowania belimumabu komparatora dla wnioskowanej terapii nie można wskazać.

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.422.95.2019 „MabThera (rituximab) we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1)”. Data ukończenia: 13 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche) 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).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 374/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych

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

- *Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml),*
- *Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (4 ml),*

we wskazaniu: rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy pacjenta z rakiem nerki, po wcześniejszej nefrektomii i radioterapii, z przeciwwskazaniami do zastosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (TKI). W dokumentacji pacjenta wskazano stan kliniczny stanowiący przeciwwskazanie do włączenia terapii o potencjalnym wpływie depresyjnym na układ sercowo-naczyniowy (zaawansowana choroba niedokrwienna serca, stan po 3 zawałach serca). Pacjent ma korzystne rokowanie według skali MSKCC.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Najnowsze wytyczne NCCN 2020 wskazują na możliwość zastosowania w I linii terapii skojarzonej: nivolumab w połączeniu z ipilimumabem, u pacjentów z rakiem nerki i korzystnym rokowaniem. Zgodnie z ChPL Opdivo, w przypadku terapii skojarzonej częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych (częstoskurcz, nadciśnienie) jest jednak większa niż w przypadku monoterapii.



Bezpieczeństwo stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania niwolumabu została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Działania niepożądane leku Opdivo uznano za możliwe do opanowania.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków uznała, że relacja korzyści do ryzyka stosowania nivolumabu w badanym wskazaniu jest korzystna. Badanie kliniczne wykazało, że stosowanie Opdivo wydłuża czas przeżycia w porównaniu do everolimusu, profil bezpieczeństwa stosowania Opdivo jest akceptowalny. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w przypadku raka nerki są zbieżne z wynikami uzyskanymi przy stosowaniu nivolumabu w monoterapii w przypadku czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuc.

Konkurencyjność cenowa

Na podstawie przeprowadzonych analiz i opinii eksperckich, nie zidentyfikowano terapii alternatywnych w stosunku do niwolumabu w I linii leczenia dla wnioskowanego pacjenta. Koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Opdivo jest wysoki.

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, nie wskazali lub nie posiadali danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej, w związku z tym nie można właściwie oszacować wydatków płatnika publicznego.

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

Zgodnie z określonymi we wniosku kryteriami, dotyczącymi występowania przeciwwskazań u pacjenta do stosowania TKI w ramach I linii leczenia, stwierdzono brak opcji terapeutycznej możliwej do zastosowania, która stanowiłaby alternatywę w ramach I linii leczenia dla wskazania zawartego we wniosku.

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: WS.422.2.2019 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych”. Warszawa, 15 listopada 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 375/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób naczyniowych OUN” (m. Kędzierzyn-Koźle)

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób naczyniowych OUN” (m. Kędzierzyn-Koźle).

Uzasadnienie

Opiniowany projekt wpisuje się w priorytet: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, niewydolności serca i udarów mózgu”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r.

W ramach projektu programu zaplanowano przeprowadzenie następujących interwencji: USG Doppler tętnic szyjnych i działania edukacyjne. Populację docelową będą stanowić kobiety i mężczyźni w wieku od 43 do 73 lat. Programem ma zostać objęte około 3% kwalifikujących się do niego mieszkańców gminy. Co istotne wytyczne międzynarodowe nie rekomendują badań przesiewowych w bezobjawowym zwężeniu tętnic szyjnych w populacji ogólnej dorosłych w zaplanowanej przez wnioskodawców grupie wiekowej od 43 roku życia. Działania edukacyjne opisano w sposób bardzo zdawkowy.

Agencja opiniowała już podobny projekt programu, pod tą samą nazwą, który otrzymała od miasta Kędzierzyn-Koźle pismem PMS.0006.20.2013 z dn. 08.01.2014 r., Prezes Agencji wydał opinię negatywną nr 140/2014 z dn. 30.06.2014 r. Mimo negatywnej opinii program był realizowany. W aktualnym programie wnioskodawca nie uwzględnił żadnych zmian (wskazanych w wyżej wymienionej opinii).



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.441.156.2019 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób naczyniowych OUN na lata 2020-2022” realizowany przez: Miasto Kędzierzyn-Koźle, Warszawa, listopad 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Wczesna diagnostyka chorób naczyń – wspólne podstawy oceny”, marzec 2013 r.



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 376/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku
o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania
raka jelita grubego” (m. Kędzierzyn-Koźle)

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka jelita grubego” (m. Kędzierzyn-Koźle).

Uzasadnienie

Interwencje przewidziane w ramach projektu programu to działania edukacyjne, oraz badanie kału na krew utajoną oraz oznaczanie poziomu kalprotektyny. Do programu mają zostać włączone osoby w wieku 43-73 lata. Biorąc pod uwagę zapisy programu należy stwierdzić, że zaplanowano włączenie populacji ogólnej. Brakuje zaplanowania wywiadu w zakresie określenia np. obecności krwi w kale, występowania biegunek i zaparć czy występowania nowotworów w obrębie jamy brzusznej u krewnych pierwszego stopnia, a także pytania dotyczące ogólnego stanu zdrowia. Wskazana populacja jest niezgodna z przyjętymi zaleceniami dotyczącymi wykonywania badań przesiewowych za pomocą badania kału na krew utajoną - zdecydowana większość rekomendacji zaleca prowadzenie ww. badania przesiewowego w populacji osób bez objawów od 50-55 r.ż. Zastosowanie oznaczania kalprotektyny nie znajduje potwierdzenia w wytycznych opierających się na dowodach naukowych. Na koszt działań edukacyjnych przeznaczono bardzo niewielką część budżetu.

Należy podkreślić, że w Polsce prowadzony jest Program Badań Przesiewowych raka jelita grubego finansowany przez NFZ.

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.441.158.2019 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka jelita grubego” realizowany przez: Miasto Kędzierzyn-Koźle, Warszawa, listopad 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

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 105/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku
w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu
lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę
limfoblastyczną (dzieci)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod EAN: 05909991256371, w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka redukującego koszty leku dla płatnika publicznego o około 50%.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ostre białaczki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości zasiedlającymi głównie szpik i krew obwodową. Zapadalność roczną szacuje się w Europie na 1,3/100 000. Mediana wieku chorych wynosi 14 lat, co wynika z częstszego występowania u dzieci, u których białaczka ta wynosi 3/4 wszystkich białaczek, podczas gdy u dorosłych tylko 20%. Postać z chromosomem Filadelfia występuje u około 30% chorych.

Blincyto jest przeciwciałem wykorzystującym limfocyty T do wiązania się z komórkami nowotworowymi i wytwarzania w synapsie cytolitycznych enzymów niszczących komórkę nowotworową. Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Blinicyto było wcześniej dwukrotnie oceniane przez Agencję w rozpatrywanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w populacji pediatrycznej. Rada Przejrzystości dwukrotnie uznała refundację na zasadną, zarówno u dzieci w wieku 3-18 lat, jak i „we wrodzonej ostrej białaczkę limfoblastyczną u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby”. W listopadzie 2017 roku Rada Przejrzystości wydała negatywną opinię w szerokim wskazaniu ostrej białaczki limfatycznej bez uściślenia populacji i pozytywną w nawrotowej lub odpornej.

Dowody naukowe

Celem analizy klinicznej było porównanie efektywności klinicznej Blinicyto stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów leczenia bądź nawrotową po wcześniejszym przeszczepie allogenicznym. Nie znaleziono jednak badań porównujących bezpośrednio blinatumomab z komparatorem. Konieczne zatem stało się przeprowadzenie pośredniego porównania efektów klinicznych osobno badanych obu interwencji.

Do porównania wybrano wyniki trzech badań blinatumomabu bez grupy kontrolnej: MT 103-205 (von Stackelberg 2017, Gore 2018), RIALTO (Locatelli 2018a, [REDACTED]) i Horai (Horibe 2018, wyniki dotyczą populacji azjatyckiej co zwiększa niepewność generalizacji wyników tego badania) oraz wyniki trzech retrospektywnych (nie zidentyfikowano badań prospektywnych) opisów serii przypadków: Bengoa 2017, Taviil 2010 oraz Yalman 2000. Przeprowadzono analizę pośrednią bez dopasowania, mając na uwadze prawdopodobieństwo istnienia różnic w zakresie wpływających na wynik cech klinicznych u chorych leczonych tak BLIN jak i Ida-FLA.”(idarubicyna, fludarabina oraz cytarabina).

W badaniu MT 103-205 mediana czasu przeżycia wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 4,0; 11,8), a w czasie 24 miesięcy obserwacji zaobserwowano wystąpienie

48 zgonów (69%). Wskaźnik 2 letniego OS u wszystkich chorych wynosił 25%.

[redacted]. Tymczasem czasy przeżycia pacjentów leczonych Ida-FLA wahają się [redacted].

W odniesieniu do uzyskiwanych remisji wnioskodawca wskazuje, że „brak spójności w zakresie definiowania remisji choroby pomiędzy badaniami dla BLIN a badaniami dla komparatora (jak również w ich obrębie), sprawia, iż porównanie pośrednie w tym zakresie jest nieuprawnione”.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły w okresie leczenia zaobserwowano u prawie wszystkich leczonych pacjentów. Zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 wystąpiły aż u 87% leczonych w badaniu MT 103-205. U 6 pacjentów w badaniu MT 103-205 zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu.

Problem ekonomiczny

Średni koszt leczenia pacjenta Blincyto przy założeniu ceny leku proponowanej przez Wnioskodawcę [redacted].

Wnioskodawca przedstawił wyliczenia ICUR, jednak obarczone są one bardzo dużym poziomem niepewności odnośnie wiarygodności użytych danych wyjściowych.

Główne argumenty decyzji

Wobec braku badań bezpośrednio porównujących blinatumomab z komparatorem wiarygodność oszacowań efektów klinicznych jest bardzo niepewna. Sugerują one niewielką przewagę wnioskowanego leku co zupełnie nie uzasadnia bardzo wysokiego kosztu leku. W tej sytuacji dopuszczenie leku do refundacji ze środków publicznych winno wiązać się z zastosowaniem głębokiego RSS-u, powodującego obniżenie ceny leku Blincyto o około 50% [redacted].

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.4331.50.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: »Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)«”. Data ukończenia: 8 listopada 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 (Amgen Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Amgen 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: (Amgen Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku w sprawie zmiany technologii medycznych z obszaru ortopedii i traumatologii ruchu

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych procedur zawartych w wykazie świadczeń gwarantowanych (ICD-9):

- 84.502 – wprowadzenie czynników wzrostu pochodzenia autogenicznego,
 - 84.503 – wprowadzenie czynników wzrostu z komórek macierzystych,
- w zakresie leczenia szpitalnego w odniesieniu do obszaru ortopedii i traumatologii ruchu.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Osocze bogato-płytkowe (PRP, Platelet Rich Plasma) jest koncentratem płytek krwi, które stanowią jeden z rezerwuarów czynników wzrostu w organizmie ludzkim. Jak dotychczas nie ustalono ostatecznie cech jakimi powinno się charakteryzować PRP. Według jednej z propozycji (Marx, 2001) jest to zawartość 1 mln płytek w 1 μ l, według innej (Anitua, 2004) jest to 300 tys. płytek w 1 μ l. W części badań klinicznych liczba płytek w 1 μ l wynosiła około 4 mln. W związku z brakiem jednolitej definicji, istnieje trudność w analizie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PRP jak również z porównywaniem uzyskanych danych ze sobą. Odmianą PRP jest tzw. fibryna bogato-płytkowa (PRF, Platelet Rich Fibrin), która zawiera cytokiny i czynniki wzrostu występujące w PRP, bez konieczności jego aktywacji.

Dowody naukowe

Analiza badań klinicznych objęła 15 przeglądów systematycznych opublikowanych od 2015 roku. PRP stosowano w następujących wskazaniach: uszkodzenie ścięgien stożka rotatorów (Wang 2019, Mao 2018, Cai 2015), entezopatia nadkłykcia bocznej kości ramiennej (Xu 2019, Mi 2017), choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego (Ye 2018), choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego (Han 2019, Meheux 2016, Dai 2016, Sadabad 2016, Di 2018), tendinopatia więzadła rzepki (Dupley 2017), tendinopatia ścięgna Achillesa (Liu 2019, Zhang 2018), zapalenie powięzi podeszwy stopy (Ling 2018).



Wyniki przeglądów systematycznych wskazują, że iniekcja PRP (stosowana w skojarzeniu z leczeniem artroskopowym) w leczeniu uszkodzeń ścięgien stożka rotatorów w przypadku obserwacji krótkoterminowej (do 6 miesięcy) wiąże się z mniejszym ryzykiem nieskuteczności leczenia artroskopowego. Wyniki nie wskazują jednak na poprawę wyników leczenia w przypadku obserwacji długoterminowej (powyżej 6 miesięcy). Brak jest również jednoznacznych wyników dotyczących poprawy funkcjonalnej oraz zmniejszenia intensywności odczuwanego bólu. W przypadku entezopatii nadkłykcia bocznego nie wskazano jednoznacznie, aby stosowanie PRP wiązało się z poprawą funkcjonalną, czy zmniejszeniem intensywności odczuwanego bólu. Leczenie choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego z wykorzystaniem PRP prowadzi do zmniejszenia intensywności bólu po 2 miesiącach leczenia w porównaniu z kwasem hialuronowym, jednakże w obserwacji długookresowej efekt ten nie różni się od grupy kontrolnej. Wyniki stosowania PRP w przypadku leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego nie są jednoznaczne, jednakże u pacjentów stosujących PRP obserwowano łagodzenie bólu oraz poprawę funkcjonalną w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Brak jest również jednoznacznych wyników dotyczących skuteczności stosowania PRP w przypadku pacjentów z tendinopatią więzadła rzepki lub tendinopatią ścięgna Achillesa, czy zapalenia powięzi podeszwowej stopy.

Wyniki metaanaliz badań włączonych do analizy w odniesieniu do działań niepożądanych nie wykazały znaczącej różnicy między grupami pacjentów u których stosowano PRP a grupami kontrolnymi. Wśród badań nie zgłaszano również ogólnoustrojowych działań niepożądanych po zastosowaniu osocza lub fibryny bogatopłytkowej.

W przeglądzie systematycznym [Chahla 2017] dokonano analizy standaryzacji protokołów przygotowania PRP i raportowania jego składu. Do przeglądu włączono 104 publikacje obejmujące 105 badań. Ze 105 analizowanych badań jedynie 11 (10%) posiadało pełne raporty obejmujące szczegółowy opis protokołów uzyskiwania PRP. Tylko w przypadku 17 badań (16%) opisano wskaźniki ilościowe charakteryzujące końcowy produkt. W przeglądzie autorzy zaproponowali minimalne wymagania dotyczące składu i przygotowania PRP. Obejmują one następujące parametry: objętość początkowa krwi, antykoagulant, technika przygotowania (parametry wirowania – ilość obrotów, ilość cykli, czas), model systemu do pozyskiwania PRP, czynnik aktywujący, końcowe stężenie płytek krwi, komórek jądrazastych oraz erytrocytów.

Dostępne rekomendacje kliniczne, z lat 2013–2019 National Institute for Health and Care Excellence (NICE), American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), The Osteoarthritis Research Society International (OARSI) oraz The University of New South Wales (UNSW), odnoszą się do stosowania PRP w przypadku choroby zwyrodnieniowej

stawu kolanowego, choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego, zapalenia powięzi podeszwy stopy oraz urazów stożka rotatorów.

W rekomendacjach zwraca się uwagę na niską jakość dowodów naukowych i w związku z tym większość towarzystw (AAOS 2013, RACPG 2018, UNSW 2013) zajęła stanowisko neutralne („brak rekomendacji za lub przeciw”). Według NICE 2019 konieczne są dalsze badania nad stosowaniem iniekcji PRP w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego, które powinny odbywać się w formie randomizowanych badań kontrolnych. Natomiast stanowisko OARSI 2018 było negatywne – zdecydowanie odradzono stosowanie technologii.

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu obecne doniesienia dotyczące stosowania iniekcji osoczowych i płytkowych czynników wzrostu pochodzenia autogenicznego sugerują, że metoda może być obiecująca w leczeniu niektórych schorzeniach narządu ruchu. Niemniej brakuje wystarczających dowodów dla rutynowego stosowania iniekcji w zmianach zwyrodnieniowych stawu biodrowego, czy skokowego oraz stożka rotatorów. Ponadto nie ma dostępnych wysokiej jakości klinicznych badań z długim czasem obserwacji, które pozwoliłyby na wyważoną opinię o pozytywnym działaniu tej metody leczenia. Dodatkowo nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania komórek macierzystych, jednolitych wytycznych dotyczących procesu przygotowania preparatu oraz jasnych regulacji prawnych dotyczących ich powszechnego stosowania w rutynowej terapii. Konsultant Krajowy wskazuje także, że „według wytycznych towarzystw naukowych: British Orthopaedic Association (BOA), AAOS terapia iniekcjami z wyizolowanych komórek mezenchymalnych nie znalazła się na liście powszechnie stosowanych procedur w leczeniu ortopedycznym. W związku z powyższymi argumentami, konieczne są zatem dalsze badania, aby ostatecznie potwierdzić bezpieczeństwo i efektywność tej terapii w chirurgii ortopedycznej”.

Ponadto z opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie ortopedii i traumatologii ruchu oraz ekspertów z Kliniki Ortopedii, Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego im. Prof. Adama Grucy CMKP w Otwocku wynika, że omawiane procedury: 84.502 i 84.503 wymagają doprecyzowania, a także określenia standardów dla pozyskiwania oraz wprowadzania czynników wzrostu pochodzenia autologicznego. Obecnie funkcjonująca forma jest zbyt ogólna przez co może być błędnie interpretowana doprowadzając w konsekwencji do jej nadużywania.

Problem ekonomiczny

W chwili obecnej oceniane procedury są finansowane w leczeniu szpitalnym w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w dwóch grupach: H33 i H43. W roku 2018 łączne koszty obu procedur wyniosły około 30 mln PLN. Biorąc pod uwagę

trend wzrostowy wydatków, oszacowany na podstawie danych z lat 2015-2018, wydatki płatnika publicznego, w przypadku kontynuowania finansowania, mogą wynosić od 33 do 50 mln PLN w latach 2019-2022.

Główne argumenty decyzji

Analiza dostępnych danych wskazuje, że brak jest wystarczających dowodów pochodzących z badań wysokiej jakości na skuteczność podawania iniekcji PRP, PRF oraz komórek czynników wzrostu z komórek macierzystych w leczeniu schorzeń ortopedycznych. Brak jest standardów dotyczących techniki przygotowania, co skutkuje powstawaniem produktów o różnym składzie jakościowym i ilościowym, jak również jednolitych protokołów podań co uniemożliwia obiektywną ocenę uzyskanych efektów klinicznych w konkretnych schorzeniach ortopedycznych oraz brak możliwości ich porównania. Wytyczne kliniczne dotyczące opisywanej technologii są neutralne (brak rekomendacji) lub negatywne. Zdaniem ekspertów, metoda jest obiecująca, jednak w chwili obecnej brak jest wystarczających danych potwierdzających skuteczność tego typu terapii w leczeniu schorzeń ortopedycznych.

Uwagi Rady

Ewentualne rozważenie finansowania w przyszłości powinno być poprzedzone opracowaniem standardów przygotowania produktów (zarówno pod względem ilościowym jak i jakościowym), jednolitych protokołów podań oraz stosowanie ich z ujednoliconych wskazań, w kontrolowanych warunkach programu terapeutycznego, umożliwiającą ocenę skuteczności terapii.

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 analitycznego w ramach zmiany technologii medycznych: stosowanie czynników wzrostu pochodzenia autogenicznego oraz czynników wzrostu z komórek macierzystych w obszarze ortopedii i traumatologii ruchu nr: WS.431.10.2019 „Określenie zakresu wskazań do zastosowania czynników wzrostu pochodzenia autogenicznego oraz czynników wzrostu z komórek macierzystych”. Data ukończenia: 14.11.2019 r.