



**Rada Przejrzystości**  
działająca przy  
**Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

BP.401.52.2019.LAn

**Protokół nr 50/2019**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 16 grudnia 2019 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)**

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:01.

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

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Maciej Karaszewski
4. Tomasz Pasierski
5. Rafał Suwiński
6. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
7. Janusz Szyndler

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nowotworu złośliwego gruczołu krokowego dla mieszkańców Białegostoku na lata 2020-2024”.
3. Przygotowanie opinii w zakresie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.86. „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9).
4. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mesalazinum we wskazaniach: mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku REPATHA (evolocumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku AFSTYLA (lonococog alfa), rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku EGZYSTA (pregabalina) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, produktu leczniczego ORCIBEST (orciprenaline sulfate) we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.



9. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania osteoporozy wśród kobiet w wieku 50+ zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022”,
  - 2) „Program profilaktyki stomatologicznej dla dzieci w wieku 7-11 lat zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022”,
  - 3) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób prostaty wśród mężczyzn w wieku 50+ zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022”,
  - 4) „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom dla dzieci z terenu miasta Żory”,
  - 5) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania wad wzroku wśród dzieci w wieku 6 lat w gminie Długołęka na lata 2020-2022”,
  - 6) „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania zaburzeń słuchu wśród uczniów klas I oraz VIII szkół podstawowych na terenie m. st. Warszawy na lata 2020-2022”,
  - 7) „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkank województwa mazowieckiego”,
  - 8) „Program zapewnienia dostępu do świadczeń z zakresu rehabilitacji wśród mieszkańców Gminy Szczerców”.
10. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku METOPIRONE (metyraponum) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3).
11. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku OPDIVO (niwolumab) we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C63).
12. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: 69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.
13. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.
14. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego.
15. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum we wskazaniu: mukowiscydoza.
16. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną metotreksat we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.
17. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
18. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w zakresie leku Opdivo. Rada jednogłośnie wyłączyła go z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 11. proponowanego porządku obrad.

Rada zmieniła proponowany porządek obrad, przenosząc pkt 12.-14. po pkt 4. Rada jednogłośnie (7 osób obecnych) zatwierdziła zmieniony porządek obrad.

Zmieniony porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nowotworu złośliwego gruczołu krokowego dla mieszkańców Białegostoku na lata 2020-2024”.
3. Przygotowanie opinii w zakresie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.86. „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9).
4. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mesalazinum we wskazaniach: mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: 69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku REPATHA (evolocumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku AFSTYLA (lonococog alfa), rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku EGZYSTA (pregabalina) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.
11. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, produktu leczniczego ORCIBEST (orciprenaline sulfate) we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.
12. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania osteoporozy wśród kobiet w wieku 50+ zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022”,

- 2) „Program profilaktyki stomatologicznej dla dzieci w wieku 7-11 lat zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022”,
  - 3) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób prostaty wśród mężczyzn w wieku 50+ zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022”,
  - 4) „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom dla dzieci z terenu miasta Żory”,
  - 5) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania wad wzroku wśród dzieci w wieku 6 lat w gminie Długoleka na lata 2020-2022”,
  - 6) „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania zaburzeń słuchu wśród uczniów klas I oraz VIII szkół podstawowych na terenie m. st. Warszawy na lata 2020-2022”,
  - 7) „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkanek województwa mazowieckiego”,
  - 8) „Program zapewnienia dostępu do świadczeń z zakresu rehabilitacji wśród mieszkańców Gminy Szczerców”.
13. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku METOPIRONE (metyraponum) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3).
  14. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku OPDIVO (niwolumab) we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C63).
  15. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum we wskazaniu: mukowiscydoza.
  16. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną metotreksat we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.
  17. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
  18. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 2.** Analityk Agencji przedstawił informacje o programie polityki zdrowotnej m. Białystok dot. profilaktyki nowotworu złośliwego gruczołu krokowego.

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

Propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński, po czym głos zabrał Adam Maciejczyk.

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

**Ad 3.** Analityk Agencji podsumował raport w zakresie propozycji zmian w programie lekowym dot. wrodzonych zespołów autozapalnych.

Na posiedzenie przybyli Rafał Nizankowski i Anetta Undas.

Propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk, po czym głos zabrał Piotr Szymański.

Anetta Undas zgłosiła konflikt interesów w stosunku do leków Afstyla i Opdivo, a Rada

jednogłośnie wyłączyła ją z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 9. i 14. przyjętego porządku obrad.

Rafał Niżankowski nie zadeklarował konfliktu interesów.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Propozycję opinii dot. leków zawierających substancję czynną mesalazinum we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji Rady udział brali: Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski, Anetta Undas, Anna Cieślik, Adam Maciejczyk i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Propozycję opinii dla leku Defitelio (RDTL) we wskazaniu dot. retinoblastomy przedstawił Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych, w głosowaniu nie brał udziału Adam Maciejczyk, z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Propozycję opinii dla leku Defitelio (RDTL) we wskazaniu dot. mieszanego guza germinального przedstawił Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych, w głosowaniu nie brał udziału Adam Maciejczyk, z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Propozycję opinii dla leku Defitelio (RDTL) we wskazaniu dot. mięsaka Ewinga przedstawił Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych, w głosowaniu nie brał udziału Adam Maciejczyk, z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8.** Analityk Agencji podsumował informacje o leku Repatha (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. chorób układu sercowo-naczyniowego.

Głos zabrał Piotr Szymański, a propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anetta Undas.

W dyskusji Rady udział wzięli: Tomasz Pasierski, Piotr Szymański, Anetta Undas, Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski i Rafał Suwiński.

Posiedzenie opuścił Adam Maciejczyk.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Głos zabrał Tomasz Pasierski, a analityk Agencji zaprezentował dane dot. leku Afstyła (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. hemofilii.

We wstępnej dyskusji Rady udział wzięli: Tomasz Pasierski, Piotr Szymański i Anna Cieślik, a propozycję stanowiska przedstawił Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych; w głosowaniu nie brała udziału Anetta Undas, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 10.** Analityk Agencji przedstawił informacje o leku Egzystą (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. leczenia bólu neuropatycznego, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji Rady udział wzięli: Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Anna Gręziak i Rafał Niżankowski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 11.** Analityk Agencji podsumował raport dot. leku Orcibest (import docelowy) we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.

W ramach wstępnej dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Anetta Undas i Piotr Szymański, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

Głos zabrał Janusz Szyndler, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 10 do protokołu).

**Ad 12. 1)** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej m. Poznań w zakresie osteoporozy, a propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

**2)** Analityk Agencji przedstawił informacje dot. programu polityki zdrowotnej m. Poznań w zakresie profilaktyki stomatologicznej, a propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

**3)** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej m. Poznań w zakresie chorób prostaty, a propozycję opinii przedstawiła Anna Cieślik.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

**4)** Głos zabrali Tomasz Pasierski i Piotr Szymański, po czym analityk Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej m. Żory w zakresie szczepień przeciw meningokokom.

Propozycję opinii przedstawił Tomasz Pasierski, a w dyskusji Rady uczestniczyli: Anetta Undas, Tomasz Pasierski, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński, Janusz Szyndler i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 14 do protokołu).

**5)** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej gm. Długołęka w zakresie wad wzroku, a propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 15 do protokołu).

**6)** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej m. st. Warszawy w zakresie zaburzeń słuchu, a propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

Na posiedzenie powrócił Adam Maciejczyk.

W dyskusji Rady udział brali Maciej Karaszewski i Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 16 do protokołu).

**7)** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej woj. mazowieckiego w zakresie raka piersi, a propozycję opinii przedstawiła Anetta Undas.

W wyniku dyskusji Rady, w której uczestniczyli: Maciej Karaszewski, Rafał Suwiński, Piotr Szymański, Anetta Undas i Adam Maciejczyk, Rada zdecydowała o konieczności przeformułowania treści opinii i przełożeniu głosowania na dalszy etap posiedzenia.

**8)** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej gm. Szczerców w zakresie rehabilitacji, a propozycję opinii przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji Rady udział brali: Tomasz Pasierski, Maciej Karaszewski, Rafał Niżankowski i Piotr Szymański.

**Ad 7) cd.** Po ustaleniu treści opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 17 do protokołu).

**Ad 8) cd.** Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 18 do protokołu).

**Ad 13.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Metopirone (RDTL) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej, a propozycję opinii przedstawiła Anna Cieślik.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 19 do protokołu).

**Ad 14.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Opdivo (RDTL) we wskazaniu dot. raka urotelialnego, a propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Rafał Niżankowski i Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych; w głosowaniu nie brali udziału Anetta Undas i Rafał Suwiński, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 20 do protokołu).

**Ad 15.** Propozycję opinii dot. leków zawierających substancję czynną azithromycinum we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych; w głosowaniu nie brał udziału Adam Maciejczyk, z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 21 do protokołu).

**Ad 16.** Propozycję opinii dot. leków zawierających substancję czynną metotreksat we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji Rady udział brali: Anna Cieślik, Maciej Karaszewski, Piotr Szymański i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 22 do protokołu).

**Ad 17.** Przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 7 i 13 stycznia 2020 r.

**Ad 18.** Posiedzenie zakończyło się o godzinie 15:02.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 400/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku  
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nowotworu złośliwego gruczołu krokowego dla mieszkańców Białegostoku na lata 2020-2024”

*Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nowotworu złośliwego gruczołu krokowego dla mieszkańców Białegostoku na lata 2020-2024”.*

### Uzasadnienie

*Opiniowany projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez miasto Białystok dotyczy diagnostyki raka gruczołu krokowego i zakłada przeprowadzenie działań edukacyjnych dla personelu medycznego i pacjentów, którzy są w grupie ryzyka zachorowania, a także badań PET/MR całego ciała wśród pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem lub rozpoznaniem raka prostaty pośredniego i wysokiego ryzyka oraz chorym po leczeniu radykalnym raka gruczołu krokowego, przy wznowie biochemicznej.*

*Populację docelową opiniowanego projektu programu mają stanowić „pacjenci z wysokim prawdopodobieństwem oraz rozpoznaniem raka prostaty pośredniego i wysokiego ryzyka wg ISUP, u których planowane jest wdrożenie leczenia radykalnego, jednak przed jego rozpoczęciem (tj.  $PSA \geq 10$  ng/ml lub  $GS \geq 7$  (ISUP  $\geq 2$ ) lub  $\geq cT2b$ )”. Wnioskodawca określa, że „pacjenci z wysokim prawdopodobieństwem raka gruczołu krokowego, to chorzy, u których PSA jest większe lub równe 10 ng/mL, co wskazuje na duże ryzyko występowania raka, u których biopsja jest ujemna, natomiast wyniki innych badań są niejednoznaczne i nie pozwalają na wykluczenie obecności raka”. Drugą grupę chorych, kwalifikowanych do PPZ stanowić będą „chorzy po leczeniu radykalnym raka gruczołu krokowego, przy wznowie biochemicznej (co najmniej dwukrotny pomiar  $PSA \geq 0,2$  ng/ml, nie wcześniej niż po 6-13 tygodniach po radykalnej prostatektomii lub wzrost PSA po zastosowanej radykalnej radioterapii  $>2$  ng/ml, powyżej najniższej wartości PSA stwierdzanej po przeprowadzonym leczeniu, lub inne objawy wznowy spełniające kryteriaEAU), u których planuje się dalsze leczenie, a wynik badania obrazowego może wpłynąć na zmianę decyzji terapeutycznej”. Wykonanie badania PET/MR*



w opisanych wcześniej populacjach zostanie poprzedzone kwalifikacją lekarską (lekarza POZ lub specjalisty).

Zdaniem Rady zasadność realizacji programu budzi szereg wątpliwości. Poniżej przedstawiono najważniejsze z nich, pozostałe zawiera raport AOTMiT.

- Tytuł przedstawiony przez wnioskodawcę, tj. „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nowotworu złośliwego gruczołu krokowego dla mieszkańców Białegostoku na lata 2020-2024” jest mylący, gdyż zaplanowane działania nie wpisują się w pojęcie działania profilaktycznego.
- W programie odniesiono się do wytycznych EAU, które wskazują na zasadność prowadzenia we wskazanej populacji obrazowania obszaru brzuszno-miedniczego oraz scyntyografię kości w celu wykrycia przerzutów choroby (EAU 2019, ESMO 2015). We wspomnianych wytycznych brak jest natomiast odniesienia do badania PET MRI całego ciała, które ma stanowić podstawę diagnostyki w ramach ocenianego programu. Przytoczone przez wnioskodawcę kryteria wznowy biochemicznej nie znajdują też odzwierciedlenia w rekomendacjach EAU 2019.
- Badaniami obrazowymi rekomendowanymi przez towarzystwa naukowe do zastosowania w ocenie stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego są scyntygrafia, tomografia komputerowa, MRI całego ciała, PET/CT (ESMO 2015). Odnalezione rekomendacje (poza NCCN 2019), nie odnoszą się do prowadzenia badań PET/MR. Rekomendacje NCCN 2019 odnoszą się do badań 11C PET/CT lub PET/MR oraz 18F PET/CT lub PET/MR. Chociaż niektóre dowody naukowe sugerują, że badanie PSMA-PET może być bardziej skuteczne w wykrywaniu zmian chorobowych w przypadku niskich poziomów PSA niż inne formy obrazowania przy użyciu PET, to w chwili obecnej PSMA-PET nie jest zawarte nawet w rekomendacjach NCCN.
- W ocenie krajowego eksperta nie ma przesłanek uzasadniających standardowe wykonywanie badania PET/MR przed biopsją i przed operacją radykalną. Duże wątpliwości budzą również kryteria kwalifikacji, m.in. dot. określenia „wysokiego prawdopodobieństwa raka gruczołu krokowego”.
- W opinii krajowego eksperta wykazanie bezpośredniego wpływu programu realizowanego w ciągu 4 lat na umieralność z powodu nowotworu gruczołu krokowego będzie trudne, a najprawdopodobniej niemożliwe. Zdaniem Rady udowodnienie wpływu takiego schematu postępowania na śmiertelność wymagałoby przeprowadzenia badania klinicznego z grupą kontrolną i ze znacząco dłuższym niż czteroletni okresem obserwacji: co nie jest możliwe w ramach programu polityki zdrowotnej.
- Całkowity budżet programu oszacowano na 5 329 500 zł.

Zdaniem Rady, biorąc pod uwagę liczne wątpliwości dotyczące proponowanych w programie interwencji oraz nieokreśloną szansę by realizacja programu

*mogła wykazać w ciągu 4 lat wpływ na umieralność z powodu nowotworu gruczołu krokowego, przeznaczanie tak dużych środków publicznych na proponowane działania nie znajduje wystarczającego uzasadnienia, w ramach programu polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nowotworów.*

**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.441.171.2019 „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki nowotworu złośliwego gruczołu krokowego dla mieszkańców Białegostoku na lata 2020-2024”, realizowany przez: Miasto Białystok. Data ukończenia: grudzień 2019.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 401/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku  
w sprawie oceny zmian w programie lekowym B.86. „Leczenie  
wrodzonych zespołów autozapalnych  
(ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadną zmianę w programie lekowym B.86. „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) polegającą na rozszerzeniu wskazań objętych leczeniem w ramach programu o "inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1".*

### Uzasadnienie

*Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, dotyczących zmian w programie lekowym B.86 "Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)". Proponowana zmiana zapisu ww. programu lekowego dotyczy uzupełnienia punktu 1.1. b) inne zespoły zapalne a. TRAPS o „inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1.”*

*Choroby autozapalne są stosunkowo niedawno zdefiniowaną grupą chorób, w których objawy kliniczne zależą od nieprawidłowej odporności nieswoistej. W wielu z tych chorób najważniejszą cytokiną, odpowiadającą za spektrum objawów klinicznych, jest interleukina 1. W wielu przypadkach zastosowanie terapii anty-IL1 okazało się jedynym i niezwykle skutecznym sposobem leczenia.*

*Uzupełnienie kryteriów kwalifikacji o zapisy: TRAPS i inne (w domyśle wrodzone monogenowe) zespoły autozapalne mediowane przez IL-1 stwarza szansę na dostęp do programu lekowego dla chorych, którzy mają typowe objawy zespołów autozapalnych mediowanych przez IL-1, a nie mogą być kwalifikowani do terapii na podstawie dotychczasowych zapisów. Takie działanie może wpłynąć pozytywnie na efektywną kontrolę epizodów choroby i zapobiec wystąpieniu ciężkich powikłań.*

*Proponowana zmiana, z uwagi na niewielką liczbę chorych na wrodzony zespół autozapalny, nie wpłynie znacząco na wydatki płatnika publicznego. Dodatkowym argumentem przemawiającym za poszerzeniem kryteriów kwalifikacji jest opinia, że wzrost wydatków płatnika publicznego, związany z przedstawionym wyżej projektem rozszerzenia programu B.86, będzie*



*najprawdopodobniej co najmniej równoważony przez oszczędności związane z brakiem konieczności leczenia szpitalnego nawrotów choroby oraz ich powikłań.*

#### **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.4604.1125.2019.PB z dnia 26 września 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.4320.26.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: B.86 «Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10: E85, R50.9, D89.8, D89.9)»”. Data ukończenia: 11 grudnia 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 402/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej mesalazinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną mesalazinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit.*

#### Uzasadnienie

##### *Uchyłkowa choroba jelit*

*Wytyczne NICE 2019 wskazują, iż nie należy podawać aminosalicylanów lub antybiotyków w celu zapobiegania nawrotom ostrego zapalenia uchyłków. W wytycznych nie odniesiono się do stosowania mesalazyny w pozostałych postaciach choroby uchyłkowej. Najlepsze dostępne dowody z randomizowanych badań sugerują, że mesalazyna stosowana w monoterapii nie zapobiega nawrotom zapalenia uchyłków, w porównaniu z placebo u pacjentów z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową. Konieczne są dalsze badania w celu zbadania roli mesalazyny jako środka wspomagającego inne środki medyczne w zapobieganiu zapaleniu uchyłków u pacjentów z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową.*

*W oparciu o całość dowodów naukowych, można przyjąć, że mesalazyna może jedynie zmniejszać nawroty objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelit, ale nie zapobiega nawrotom ostrego niepowikłanego zapalenia uchyłków. Istnieje niepewność co do wpływu mesalazyny na osiągnięcie remisji w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej i ostrym niepowikłanym zapaleniu uchyłków. Mesalazyna nie zmniejsza prawdopodobieństwa rozwoju ostrego zapalenia uchyłków u osób z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową, może natomiast poprawić jakość życia w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej i symptomy choroby pacjentów w obydwu podtypach choroby uchyłkowej, z większym efektem w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej.*

##### *Mikroskopowe zapalenie jelita*

*Stosowanie mesalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita jest od lat, w niektórych sytuacjach klinicznych, alternatywną terapią do budesonidu.*



*Terapia budesonidem jest skuteczniejsza, ale nie zawsze możliwa do zastosowania. Opublikowane w 2018 roku wyniki badania randomizowanego III fazy (Miehlke), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo budesonidu lub mesalazyny w porównaniu z placebo u pacjentów z czynnym limfocytowym zapaleniem jelita grubego wskazują, że budesonid jest skuteczny i bezpieczny w indukcji remisji klinicznej i histologicznej u pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z placebo, natomiast mesalazyna nie była znacząco lepsza od placebo. W ostatnio publikowanych badaniach również podkreśla się niepewność co do korzyści i szkód wynikających z zastosowania mesalazyny również w skojarzeniu z innymi produktami. Podsumowując przedstawione argumenty należy zauważyć, że nie ma jednoznacznych dowodów na to, że mesalazyna może być przydatna w terapii tej grupy pacjentów.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Aneks do raportu nr: BOR.434.30.2016 „Mesalazyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: 10 grudnia 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 403/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: 69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: 69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.*

#### Uzasadnienie

*Niniejsza opinia została przygotowana w związku z pismem Ministerstwa Zdrowia z dn. 06.11.2019 r., gdzie wskazano, iż wcześniejsze opracowanie w brzmieniu „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z retinoblastomą (ICD-10: C69.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” nie może „(...) stanowić podstawy wydania decyzji, ani w żaden sposób przyczynić się do rozpoznania sprawy, w prowadzonych przez Ministra Zdrowia postępowaniach, jako że opiniuje zasadność finansowania leku w innych niż zlecone przez Ministra Zdrowia wskazaniach”.*

*Na podstawie powyższego zlecenia w dniu 14.10.2019 r. Rada Przejrzystości wydała opinię (nr 323/2019) uznając za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z retinoblastomą (...). Prezes Agencji również nie*





rekomendował finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio w ww. wskazaniu (Opinia z dnia 17.10.2019 r., nr 84/2019).

W obecnej Opinii Rada podtrzymuje negatywną ocenę co do zasadności stosowania Dofitelio w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD).

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Siatkówczak (retinoblastoma) jest najczęstszym, pierwotnym, wewnątrzgałkowym, złośliwym guzem siatkówki u dzieci. Częstość choroby szacuje się na 1:15 000–20 000 żywych urodzeń. Oporne i nawrotowe siatkówczaki mogą być wskazaniem do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego (hemopoietic stem cell transplantation – HSCT). Jego rzadkim (ok. 4%), ale ciężkim i często śmiertelnym powikłaniem może być zarostowa choroba żył (venous occlusive disease – VOD) wątroby. Defidelio zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiej VOD, ale nie w jej profilaktyce. W sierpniu 2019 roku RP zaopiniowała negatywnie finansowanie Defitelio w profilaktyce VOD po HSCT.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Defibrotyd jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Jego działanie polega głównie na zmniejszaniu nadmiernej aktywacji komórek śródbłonna oraz przywracaniu równowagi między procesami zakrzepowymi i fibrynolizą. Dokładny mechanizm działania defibrotydu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych, dotyczących skuteczności defibrotydu w profilaktyce VOD po HSCT u pediatrycznych pacjentów z retinoblastomą. Lek został zarejestrowany przez EMA w 2013 r, w leczeniu ciężkiej postaci VOD, przy braku kompletnych informacji o jego korzyściach i bezpieczeństwie („under exceptional circumstances”), które mają być rejestrowane przez producenta leku i corocznie przeglądane przez EMA.

Odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotydu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY, które będzie zakończone w 2021 r. Odnaleziono też przegląd systematyczny Cochrane z metaanalizą (Cheuk 2015), porównujący interwencje w zakresie profilaktyki VOD u osób poddawanych HSCT, obejmujący jedno badanie z użyciem defibrotydu (Corbacioglu 2012). Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Cochrane, badania niskiej jakości wskazują, że tylko kwas ursodeoksycholowy może zmniejszać częstość VOD wątroby oraz śmiertelność. Optymalna profilaktyka nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyny, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia wysokiej jakości RCT.

### Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych leku, najczęściej obserwowanych podczas leczenia VOD, zalicza się krwotoki (z przewodu pokarmowego, płucne i krwawienia z nosa) oraz niedociśnienie.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

We wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Defitelio nie ma wnioskowanego wskazania (profilaktyka). Tym samym, EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka dla niniejszego wskazania. Zgodnie z opinią KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „lek jest bardzo bezpieczny. Daje szansę przeżycia około 50% w postaci ciężkiej.”

### Konkurencyjność cenowa

Optymalna profilaktyka VOD nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1, a słabe dowody wskazują na skuteczność stosowania kwasu ursodeoksycholowego, który nie jest drogi i dostępny w Polsce.

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

Zgodnie z opinią KK, Agencja przyjęła, że populacja docelowa wyniesie 5 pacjentów pediatrycznych. Związane z tym prognozowane wydatki płatnika publicznego nie są wysokie.

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

Optymalna profilaktyka VOD nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1, a słabe dowody wskazują na skuteczność kwasu ursodeoksycholowego.

### Główne argumenty decyzji

Rada uważa, że w ramach RDTL nie powinien być rozważany lek stosowany profilaktycznie, szczególnie poza wskazaniami w ChPL. Defibrotyd ma udowodnioną skuteczność w leczeniu VOD wątroby, ale nie w jej profilaktyce.

### **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.422.79.2019.A, „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: retinoblastoma (ICD-10: C69.2) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 404/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych.*

#### Uzasadnienie

*Niniejsza opinia została przygotowana w związku z pismem Ministerstwa Zdrowia z dn. 06.11.2019 r., gdzie wskazano, iż wcześniejsze opracowanie w brzmieniu „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mieszanym guzem germinalnym (ICD-10: C71.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” nie może „(...) stanowić podstawy wydania decyzji, ani w żaden sposób przyczynić się do rozpoznania sprawy, w prowadzonych przez Ministra Zdrowia postępowaniach, jako że opiniuje zasadność finansowania leku w innych niż zlecone przez Ministra Zdrowia wskazaniach”.*

*Na podstawie powyższego zlecenia w dniu 14.10.2019 r. Rada Przejrzystości wydała opinię (nr 324/2019) uznając za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mieszanym guzem germinalnym (...). Prezes Agencji również nie rekomendował finansowania ze środków publicznych produktu*



lecniczego Defitelio w ww. wskazaniu (Opinia z dnia 17.10.2019 r., nr 85/2019).

W obecnej Opinii Rada podtrzymuje negatywną ocenę co do zasadności stosowania Dofitelio w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD).

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Siatkówczak (retinoblastoma) jest najczęstszym, pierwotnym, wewnątrzgałkowym, złośliwym guzem siatkówki u dzieci. Częstość choroby szacuje się na 1:15 000–20 000 żywych urodzeń. Oporne i nawrotowe siatkówczaki mogą być wskazaniem do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego (hemopoietic stem cell transplantation – HSCT). Jego rzadkim (ok. 4%), ale ciężkim i często śmiertelnym powikłaniem może być zarostowa choroba żył (venous occlusive disease – VOD) wątroby. Defidelio zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiej VOD, ale nie w jej profilaktyce. W sierpniu 2019 roku RP zaopiniowała negatywnie finansowanie Defitelio w profilaktyce VOD po HSCT.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Defibrotyd jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Jego działanie polega głównie na zmniejszaniu nadmiernej aktywacji komórek śródbłonna oraz przywracaniu równowagi między procesami zakrzepowymi i fibrynolizą. Dokładny mechanizm działania defibrotydu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych, dotyczących skuteczności defibrotydu w profilaktyce VOD po HSCT u pediatrycznych pacjentów z retinoblastomą. Lek został zarejestrowany przez EMA w 2013 r, w leczeniu ciężkiej postaci VOD, przy braku kompletnych informacji o jego korzyściach i bezpieczeństwie („under exceptional circumstances”), które mają być rejestrowane przez producenta leku i corocznie przeglądane przez EMA.

Odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotydu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY, które będzie zakończone w 2021 r. Odnaleziono też przegląd systematyczny Cochrane z metaanalizą (Cheuk 2015), porównujący interwencje w zakresie profilaktyki VOD u osób poddawanych HSCT, obejmujący jedno badanie z użyciem defibrotydu (Corbacioglu 2012). Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Cochrane, badania niskiej jakości wskazują, że tylko kwas ursodeoksycholowy może zmniejszać częstość VOD wątroby oraz śmiertelność. Optymalna profilaktyka nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyny, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia wysokiej jakości RCT.

### Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych leku, najczęściej obserwowanych podczas leczenia VOD, zalicza się krwotoki (z przewodu pokarmowego, płucne i krwawienia z nosa) oraz niedociśnienie.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

We wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Defitelio nie ma wnioskowanego wskazania (profilaktyka). Tym samym, EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka dla niniejszego wskazania. Zgodnie z opinią KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „lek jest bardzo bezpieczny. Daje szansę przeżycia około 50% w postaci ciężkiej.”

### Konkurencyjność cenowa

Optymalna profilaktyka VOD nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1, a słabe dowody wskazują na skuteczność stosowania kwasu ursodeoksycholowego, który nie jest drogi i dostępny w Polsce.

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

Zgodnie z opinią KK, Agencja przyjęła, że populacja docelowa wyniesie 5 pacjentów pediatrycznych. Związane z tym prognozowane wydatki płatnika publicznego nie są bardzo wysokie.

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

Optymalna profilaktyka VOD nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1, a słabe dowody wskazują na skuteczność kwasu ursodeoksycholowego.

### Główne argumenty decyzji

Rada uważa, że w ramach RDTL nie powinien być rozważany lek stosowany profilaktycznie, szczególnie poza wskazaniami w ChPL. Defibrotyd ma udowodnioną skuteczność w leczeniu VOD wątroby, ale nie w jej profilaktyce.

### **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.422.78.2019.A, „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mieszany guz germinalny (ICD-10: C71.5) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 405/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego.*

#### Uzasadnienie

*Niniejsza opinia została przygotowana w związku z pismem Ministerstwa Zdrowia z dn. 06.11.2019 r., gdzie wskazano, iż wcześniejsze opracowanie w brzmieniu „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (ICD-10: C49.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” nie może „(...) stanowić podstawy wydania decyzji, ani w żaden sposób przyczynić się do rozpoznania sprawy, w prowadzonych przez Ministra Zdrowia postępowaniach, jako że opiniuje zasadność finansowania leku w innych niż zlecone przez Ministra Zdrowia wskazaniach”.*

*Na podstawie powyższego zlecenia w dniu 14.10.2019 r. Rada Przejrzystości wydała opinię (nr 325/2019) uznając za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych w związku z mięsakiem Ewinga (...). Prezes Agencji również nie*



rekomendował finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio w ww. wskazaniu (Opinia z dnia 17.10.2019 r., nr 86/2019).

W obecnej Opinii Rada podtrzymuje negatywną ocenę co do zasadności stosowania Defitelio w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD).

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Siatkówczak (retinoblastoma) jest najczęstszym, pierwotnym, wewnątrzgałkowym, złośliwym guzem siatkówki u dzieci. Częstość choroby szacuje się na 1:15 000–20 000 żywych urodzeń. Oporne i nawrotowe siatkówczaki mogą być wskazaniem do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego (hemopoietic stem cell transplantation – HSCT). Jego rzadkim (ok. 4%), ale ciężkim i często śmiertelnym powikłaniem może być zarostowa choroba żył (venous occlusive disease – VOD) wątroby. Defidelio zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiej VOD, ale nie w jej profilaktyce. W sierpniu 2019 roku RP zaopiniowała negatywnie finansowanie Defitelio w profilaktyce VOD po HSCT.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Defibrotyd jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Jego działanie polega głównie na zmniejszaniu nadmiernej aktywacji komórek śródbłonna oraz przywracaniu równowagi między procesami zakrzepowymi i fibrynolizą. Dokładny mechanizm działania defibrotydu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych, dotyczących skuteczności defibrotydu w profilaktyce VOD po HSCT u pediatrycznych pacjentów z retinoblastomą. Lek został zarejestrowany przez EMA w 2013 r, w leczeniu ciężkiej postaci VOD, przy braku kompletnych informacji o jego korzyściach i bezpieczeństwie („under exceptional circumstances”), które mają być rejestrowane przez producenta leku i corocznie przeglądane przez EMA.

Odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo defibrotydu w profilaktyce choroby zarostowej żył wątroby (VOD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: Corbacioglu 2012 oraz badanie HARMONY, które będzie zakończone w 2021 r. Odnaleziono też przegląd systematyczny Cochrane z metaanalizą (Cheuk 2015), porównujący interwencje w zakresie profilaktyki VOD u osób poddawanych HSCT, obejmujący jedno badanie z użyciem defibrotydu (Corbacioglu 2012). Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Cochrane, badania niskiej jakości wskazują, że tylko kwas ursodeoksycholowy może zmniejszać częstość VOD wątroby oraz śmiertelność. Optymalna profilaktyka nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn,

defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia wysokiej jakości RCT.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych leku, najczęściej obserwowanych podczas leczenia VOD, zalicza się krwotoki (z przewodu pokarmowego, płucne i krwawienia z nosa) oraz niedociśnienie.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

We wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Defitelio nie ma wnioskowanego wskazania (profilaktyka). Tym samym, EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka dla niniejszego wskazania. Zgodnie z opinią KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „lek jest bardzo bezpieczny. Daje szansę przeżycia około 50% w postaci ciężkiej.”

#### Konkurencyjność cenowa

Optymalna profilaktyka VOD nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1, a słabe dowody wskazują na skuteczność stosowania kwasu ursodeoksycholowego, który nie jest drogi i dostępny w Polsce.

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

Zgodnie z opinią KK, Agencja przyjęła, że populacja docelowa wyniesie około 10 pacjentów pediatrycznych. Związane z tym prognozowane wydatki płatnika publicznego nie są wysokie.

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

Optymalna profilaktyka VOD nie jest dobrze zdefiniowana i nie ma dowodów na skuteczność stosowania heparyn, defibrotydu, glutaminy, antytrombiny i PGE1, a słabe dowody wskazują na skuteczność kwasu ursodeoksycholowego.

#### Główne argumenty decyzji

Rada uważa, że w ramach RDTL nie powinien być rozważany lek stosowany profilaktycznie, szczególnie poza wskazaniami w ChPL. Defibrotyd ma udowodnioną skuteczność w leczeniu VOD wątroby, ale nie w jej profilaktyce.

#### **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.422.80.2019A, „Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: mięsak Ewinga (ICD-10: C49.0) u pacjentów pediatrycznych, dotyczy profilaktyki



choroby zarostowej żył wątroby u pacjentów poddawanych autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny leku Repatha (evolocumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”

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

- *Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 05909991224370,*
- *Repatha (evolocumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 05909991224363,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”.*

*Jednocześnie Rada uznaje za zasadne opracowanie jednego programu lekowego „Leczenie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i/lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”, obejmującego oba dostępne w Polsce inhibitory PCSK9.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) został dopuszczony do obrotu przez EMA w dniu 17.07.2015 roku do leczenia skojarzonego z innymi lekami hipolipemizującymi, u chorych z rodzinną hipercholesterolemią w postaci homozygotycznej (od 12. r.ż), u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, nietolerujących statyn i z przeciwwskazaniami do ich stosowania, lub u których nie osiągnięto docelowych stężeń cholesterolu, oraz u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy, obciążonych bardzo dużym ryzykiem, u których nie uzyskano docelowych stężeń cholesterolu, stosując inne tolerowane przez chorego leki. AOTMiT dwukrotnie zajmowała stanowisko w sprawie leku Repatha. W Stanowiskach nr 166/2015 i 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 Rada Przejrzystości uznała za przedwczesne objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab), zwracając uwagę na fakt, że na liście leków*



refundowanych (z 26 października 2018 r.) znajduje się alirokumab, którego refundację w dniu 17 stycznia 2018 roku rekomendował Prezes Agencji, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, a proponowany program lekowy dla ewolokumabu jest taki sam jak program dla alirokumabu. Decyzja Prezesa Agencji nr 33/2019 z 07.05.2019 wskazywała, że biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zasadne jest finansowanie ze środków publicznych ewolokumabu we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna.

Obecnie Wnioskodawca planuje rozszerzenie wskazań dostosowania ewolokumabu, stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i ezetymibem, u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowym w prewencji wtórnej, tj:



Obecne wnioskowane wskazanie zostało zawężone w porównaniu ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu Repatha, co uzasadniono zapewnieniem dostępności leku dla pacjentów o najwyższym ryzyku incydentów sercowo-naczyniowych, u których spodziewane korzyści oceniono jako największe w oparciu o dostępne dane.

#### Dowody naukowe

Hipercholesterolemia jest kluczowym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy i nawrotów incydentów tej choroby, w tym zawału serca i udaru mózgu. Polska nadal jest państwem o dużej zapadalności i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Zalecane obecnie statyny w monoterapii lub w razie niewystarczającej redukcji cholesterolu LDL w połączeniu z ezetymibem nie zapewniają osiągnięcia aktualnie rekomendowanych celów terapii hipercholesterolemii. Ewolokumab (przeciwciało monoklonalne) jest jednym z inhibitorów wiązania PCSK9 z receptorem dla LDL na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do zwiększenia gęstości receptorów LDL i w konsekwencji zmniejsza o ok. 60% stężenie cholesterolu frakcji LDL we krwi. Dotychczas opublikowano wyniki 3 wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją wykazujących, że stosowanie inhibitorów PCSK9 redukuje ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (CV), co koreluje z obniżeniem stężenia cholesterolu LDL. W kluczowym badaniu z randomizacją (FOURIER),

przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, u chorych (n=27546) obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w wieku między 40 a 85 lat, z cholesterolem LDL >70 mg/dl porównywano ewolokumab z placebo, przy jednoczesnym stosowaniu w obu ramionach badania atorwastatyny w dawce minimalnej 40 mg dziennie lub jej odpowiednika ± ezetymib. W badaniu udokumentowano redukcję głównego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), zawału serca, udaru, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy lub rewaskularyzacji wieńcowej o 15%, bez wpływu na śmiertelność całkowitą lub z przyczyn CV, w czasie obserwacji o medianie 2,2 roku. Duże badanie kohortowe obejmujące 1186 chorych leczonych ewolokumabem w 138 ośrodkach z 10 europejskich państw [redacted] wykazało w czasie obserwacji o medianie 12 miesięcy, że ewolokumab jest lekiem skutecznym i bezpiecznym.

Jako komparator wnioskodawca wskazał kontynuację terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem, co jest postępowaniem obecnie zalecanym i stosowanym w Polsce. Nie opublikowano odtąd badań z randomizacją porównujących ewolokumab z innymi inhibitorami PCSK9 we wnioskowanym wskazaniu.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań przeprowadzonych na populacji spełniającej podane we wniosku kryteria włączenia, ale Wnioskodawca przedstawił nieopublikowane wyniki dla zbliżonej małej subpopulacji uczestniczącej w badaniu FOURIER, potwierdzające podobne korzyści ze stosowania leku. W tych dodatkowych analizach Wnioskodawcy wykazano, że największą redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (o 33%) obserwuje się u pacjentów z PAD bez przebytego zawału serca lub udaru, leczonych dodatkowo ewolokumabem. Analogiczna redukcja u chorych z przebyłym udarem (bez zawału serca lub PAD) wynosiła 30%, w porównaniu z placebo. [redacted]

W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w dyslipidemii z 2019 roku (Mach F, Baigent C, Catapano AL. i wsp.) zawarto silne zalecenie (klasy IA), aby w prewencji wtórnej u chorych z dużym ryzykiem CV, u których nie osiąga się celu terapeutycznego stężenia cholesterolu LDL na maksymalnej tolerowanej dawce statyn i ezetymibu, dołączyć inhibitor PCSK9. W tych samych wytycznych silne zalecenie (klasa IC) wspiera takie same postępowanie u chorych z rodzinną hipercholesterolemią i bardzo dużym ryzykiem CV wynikającym z choroby naczyń na tle miażdżycy lub obecności dodatkowego czynnika ryzyka jej

wystąpienia. Podobne zalecenia wydały inne towarzystwa w tym amerykańskie (ACC/AHA).

Działanie niepożądane leku Repatha w dotychczasowej obserwacji są niewielkie i obejmują głównie reakcje łagodne w miejscu wkłucia (u ok 2% leczonych) oraz objawy grypopodobne.

Konieczny jest dalszy nadzór nad leczonymi pacjentami pod kątem działań pojawiających się w długiej obserwacji. Proponowany program lekowy nie budzi zastrzeżeń.

#### Problem ekonomiczny

Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie ewolokumabu jest niż dotychczas stosowane terapie w analizowanych wskazaniach. Proponowana cena zbytu netto produktu Repatha jest wysoka. Od 01.11.2019 Repatha jest refundowana w hipercholesterolemii rodzinnej (program B.101). W ramach instrumentu dzielenia ryzyka, wnioskodawca zaproponował . Rada uznaje zaproponowany schemat dzielenia ryzyka za niewystarczający. Koszty programu lekowego w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego RSS są wysokie.

Z danych wnioskodawcy wynika, że obecnie produkt leczniczy Repatha jest refundowany w

#### Główne argumenty decyzji

Wyniki badań klinicznych przemawiają za objęciem refundacją ewolokumabu w grupie chorych najwyższego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, nie ma jednak uzasadnienia, aby dostępne w Polsce inhibitory PCSK9 stosowane były w kilku odrębnych programach lekowych.

#### **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.4331.57.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: «Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej»”. Data ukończenia: 05.12.2019 r.

## 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 113/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku  
w sprawie oceny leku Afstyla (lonococog alfa) w ramach programu  
lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-  
10 D 66, D 67)”

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

- *Afstyla (lonococog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326098,*
- *Afstyla (lonococog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326104,*
- *Afstyla (lonococog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326111,*
- *Afstyla (lonococog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326128,*
- *Afstyla (lonococog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326135,*
- *Afstyla (lonococog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2500 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326142,*
- *Afstyla (lonococog alfa), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania, EAN: 5909991326159,*

*w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1090.1 i wydawanie ich bezpłatnie.*



Rada akceptuje propozycję włączenia leku Afstyla do [REDACTED]

Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

Hemofilia A jest ciężką uwarunkowaną genetycznie chorobą układu krzepnięcia. Chorzy z hemofilią otrzymują w prewencji pierwotnej krwiopochodny lub rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia. Jego krótki okres półtrwania wymaga częstych iniekcji dla zachowania stężenia terapeutycznego. Lonoctog stanowi zmodyfikowany rekombinowany czynnik VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Aktualny program lekowy nie preferuje żadnej formy, krwiopochodnej ani lub rekombinowanej VIII czynnika krzepnięcia. Decyzja o ich wyborze zapada w wyniku przetargu. W wypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej Lonoctog będzie mógł być rozpatrywany w procedurze przetargowej.

##### Dowody naukowe

Stosunkowo niskiej jakości dowody naukowe obejmujące badania jednoramienne, potwierdzają porównywalną skuteczność leku w zestawieniu z komparatorami.

##### Problem ekonomiczny

Z uwagi na brak przewagi w efektach klinicznych Lonoctogu nad komparatorami przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem w wieku od 0 do 18 roku życia, którzy nie byli wcześniej leczeni czynnikami osoczo pochodnymi, a u których nie stwierdzono obecności inhibitora. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktów Afstyla w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego zwiększą się istotnie, pomimo zastosowania RSS w stosunku do scenariusza istniejącego.

##### Główne argumenty decyzji

##### Propozycja

[REDACTED] dla płatnika publicznego wskazują na konieczność poprawy instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **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.4331.51.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Afstyla (lonococog alfa) w ramach programu lekowego: «Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)». Data ukończenia: 05.12.2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy CSL Behring GmbH.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH 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:** CSL Behring GmbH.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 114/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny leku Egzysta (pregabalinum) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych

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

- *Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 75 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001099,*
- *Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 75 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001112,*
- *Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001143,*
- *Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 150 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001129,*
- *Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 300 mg, 14 tabl., kod EAN: 05906414001150,*
- *Egzysta (pregabalinum), kapsułki twarde, 300 mg, 56 tabl., kod EAN: 05906414001174,*

*we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leków dostępnych w aptece na receptę i wydawanie ich za odpłatnością w wysokości 30%.*

#### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Egzysta 75, 150 i 300 mg we wskazaniu leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, w ramach refundacji aptecznej. W 2013 roku*



Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości rekomendowali objęcie refundacją produkt leczniczy zawierający pregabalinę (Lyrica) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. W związku z faktem objęcia refundacją pregabalinę w wymienionym wyżej wskazaniu, bieżąca analiza nie odnosi się do leczenia bólu neuropatycznego występującego w przebiegu procesu nowotworowego.

### Dowody naukowe

Ból neuropatyczny jest to ból neurogenny, który pojawia się w związku z procesami chorobowymi obejmującymi nerwy obwodowe lub jako efekt uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Ból neuropatyczny dotyczy 0,5 – 0,8% populacji ogólnej i 20% pacjentów leczonych w poradniach leczenia bólu. W przypadku złej kontroli bólu neuropatycznego u pacjentów mogą występować trudności ze snem, brak energii, senność, trudności z koncentracją, depresja, lęk i osłabiony apetyt.

Dostępne dowody naukowe na skuteczność pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z licznych badań klinicznych, w tym badań RCT bezpośrednio porównujących pregabalinę z komparatorami (amitryptyliną, wenlafaksyną i gabapentyną) a także wielu przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych.

Dostępne wyniki przeglądów systematycznych, w tym przeglądu Cochrane z roku 2019, wskazują na efektywność pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej, bolesnej neuropatii cukrzycowej oraz w mieszanym lub niesklasyfikowanym pourazowym bólu neuropatycznym. Autorzy przeglądu wskazują, że nie wykazano korzyści w przypadku stosowania pregabaliny w neuropatii w przebiegu zakażenia HIV. Dowody na efektywność w przypadku bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego uznano za niewystarczające.

Wyniki badań klinicznych (Bansal 2009, Soomro 2018, Shabbir 2011, Boyle 2012) wykazały, że stosowanie pregabaliny u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową prowadzi do zmniejszenia nasilenia bólu i zaburzeń snu oraz poprawy jakości życia a jej efektywność była zbliżona do aktywnego komparatora – amitryptyliny. W porównaniu do wenlafaksyny i gabapetyny, pregabalina wykazała się wyższą efektywnością w zwalczaniu dolegliwości związanych z neuropatią cukrzycową, chociaż wszystkie wymienione leki wiązały się z istotną klinicznie poprawą w stosunku do wartości wyjściowych (Razazian 2014, Devi 2012). W przypadku neuropatycznego bólu popółpaścowego stosowanie pregabaliny było skuteczniejsze w porównaniu do amitryptyliny (Achar 2012, 2013). Analizy porównawcze z gabapentyną wykazały, że pregabalina była podobnie skuteczna lub skuteczniejsza od komparatora w leczeniu bolesnej neuropatii obwodowej u osób hemodializowanych (Solak 2012, Atalay 2013, Biyik 2013), bólu

neuropatycznego po uszkodzeniu nerwów obwodowych (Kelle 2012), ośrodkowego bólu neuropatycznego po uszkodzeniu rdzenia kręgowego (Yilmaz 2015, Kaydock 2014). W odniesieniu do innych wskazań, takich jak pooperacyjny ból neuropatyczny, ból neuropatyczny w przebiegu radikulopatii szyjnej, neuralgia nerwu trójdzielnego, ośrodkowy ból neuropatyczny w przebiegu stwardnienia rozsianego, ból fantomowy po amputacji kończyn dostępne są dane słabej jakości jednakże wskazujące na efektywność pregabaliny.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że pregabalina jest środkiem bezpiecznym, obciążonym niskim ryzykiem działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy i senność, zazwyczaj o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Leki zawierające pregabalinę jako substancję czynną stosowane są w praktyce klinicznej od wielu lat a ich podawanie nie wiązało się z istotnym ryzykiem dla pacjentów

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych (AAPM 2019, EAN 2019, NICE 2013 i 2019, SIGN 2013 i 2019, CPS 2014 i 2017) w tym polskich (PTBBitN 2015), wskazuje się na pregabalinę jako lek pierwszego wyboru w większości bólów neuropatycznych, w tym w neuralgii popółpaścowej, bolesnej polineuropatii cukrzycowej, w bólach po amputacji oraz w bólach pochodzenia ośrodkowego. W przypadku neuralgii trójdzielnej pregabalina wskazywana jest jako lek kolejnego wyboru. Rekomendacje refundacyjne HAS, 2017; NCPE, 2015; PHARMAC, 2011 są pozytywne. Rekomendacje starsze CADTH, 2009; SMC, 2007 są negatywne i wskazuje się w nich głównie niską efektywność kosztową wnioskowanej technologii.

#### Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną formie analizy minimalizacji kosztów. Koszty leczenia pregabalina w porównaniu z amitryptylina [redacted] zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i w perspektywie wspólnej. Natomiast stosowanie pregabaliny w miejsce wenlafaksyny wiąże się [redacted] w obu perspektywach. Według analiz przeprowadzonych przez Agencję stosowanie pregabaliny będzie się wiązało z [redacted].

#### Główne argumenty decyzji

Pregabalina jest lekiem zgodnie rekomendowanym przez wytyczne kliniczne w leczeniu bólów neuropatycznych. Dostępne dowody kliniczne wskazują na efektywność pregabaliny a jej skuteczność jest porównywalna lub wyższa od innych leków pierwszego rzutu takich jak amitryptylina, wenlafaksyna czy gabapentyna.

*W związku z powyższym Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii.*

**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.4330.16.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Egzysty (pregabalina) we wskazaniu: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych”. Data ukończenia: 6 grudnia 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Adamed Pharma S.A.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Adamed Pharma S.A. 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:** Adamed Pharma S.A.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 115/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Orcibest (orciprenaline sulfate) we wskazaniach:  
blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego,  
zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Orcibest (orciprenaline sulfate), w postaci tabletek oraz syropu, we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Wszystkie trzy patologie wymienione w zleceniu mogą prowadzić do zbyt wolnej częstotliwości rytmu serca w stosunku do bieżących potrzeb fizjologicznych organizmu, co prowadzi do objawów klinicznych lub arytmii. W pierwszej kolejności w postępowaniu z takimi pacjentami należy dążyć do optymalizacji leczenia chorób podstawowych oraz odstawić leki mogące wywołać lub nasilać bradykardię.*

*Skuteczną metodą leczenia objawowej bradykardii jest wszczepienie układu stymulującego. Badania wskazują, że stała stymulacja serca w chorobie węzła zatokowego w większym stopniu przyczynia się do zniesienia objawów oraz zmniejszenia częstości napadów migotania przedsionków niż do zmniejszenia śmiertelności. Dostępne są różne techniki stymulacji i tak np. u osób z zespołem tachykardia-bradykardia wykorzystuje się czasem stymulację przegrody międzyprzedsionkowej lub innych, alternatywnych miejsc zamiast uszka prawego przedsionka.*

*Znaczenie leków stymulujących rytmu serca, takich jak atropina, teofilina lub agoniści receptora bata-adrenergicznego jest marginalne. Orciprenalina, lek stosowany dawniej dla przeciwdziałania skurczowi oskrzeli w astmie oskrzelowej, nie została zarejestrowana przez EMA do stosowania w bradykardii.*





### Dowody naukowe

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania publikacji naukowych odnaleziono i włączono do analizy jedną serię przypadków uwzględniającą orcyprenalinę stosowaną doustnie w grupie pacjentów z całkowitym blokiem przedsionkowo komorowym lub dysfunkcją węzła zatokowego (badanie Chin 1975). W jej wynikach wskazano, że izoprenalina powodowała poważniejsze kołatania serca niż orcyprenalina. Jeden z czterech pacjentów, którzy przeszli na leczenie doustną izoprenaliną po wcześniejszej terapii doustną orcyprenaliną, nie tolerował izoprenaliny z powodu poważnych palpacji po podaniu jednej tabletki leku Saventrine. U jednego pacjenta wystąpiły bóle głowy i zaczerwienienie twarzy. Część pacjentów po miesięcznym stosowaniu orcyprenaliny przechodziło na terapię doustną izoprenaliną o przedłużonym uwalnianiu.

Rekomendacje amerykańskie ACC/AHA/HRS z 2018 roku jako jedyne wskazują na możliwość stosowania farmakoterapii w celu przyspieszenia rytmu serca. Mówią, iż u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami bądź zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają małe prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego, izoproterenol, dopamina, dobutamina lub epinefryna mogą być rozważone w celu zwiększenia częstości akcji serca i złagodzenia objawów (siła rekomendacji: IIb, jakość dowodów: C-LD).

### Problem ekonomiczny

Wielkość populacji docelowej szacowana na podstawie danych o imporcie docelowym leków z orcyprenaliną w latach 2016-2019 określono na ok. 13 pacjentów rocznie a roczny koszt brutto terapii Orcibestem w tabletkach na ok. 30 tysięcy złotych.

### Główne argumenty decyzji

W odpowiedzi na pytanie o zasadność refundacji leku zawierającego orcyprenalinę we wskazaniach sformułowanych przez Zleceniodawcę (blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego i zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego) należy zauważyć, iż żadna z tych trzech patologii sama przez się nie wymaga leczenia, dopóki nie powoduje bradykardii połączonej z objawami klinicznymi, takimi jak zasłabnięcie, zaburzenia równowagi, utrata przytomności itp. czyli tzw. bradykardii objawowej. Podstawowym sposobem leczenia i zapobiegania bradykardii objawowej jest stosowanie elektrostymulacji serca (czasowej lub stałej, przez wszczepiony rozrusznik serca).

Wobec powyższego zasadność stosowanie orcyprenaliny lub izoprenaliny o przedłużonym uwalnianiu można rozważać w istotnie zawężonym wskazaniu:

*objawowa bradykardia w przebiegu bloku przedsionkowo-komorowego, dysfunkcji węzła zatokowego lub zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego u pacjenta u którego nie można zastosować elektrostymulacji lub przed wdrożeniem elektrostymulacji, co nie było przedmiotem zlecenia.*

**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.4311.20.2019 „Orcibest (siarczan orcyprenaliny) we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego”, data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 406/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania osteoporozy wśród kobiet w wieku 50+ zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022”

*Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania osteoporozy wśród kobiet w wieku 50+ zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022”.*

#### Uzasadnienie

*Głównym założeniem programu jest wczesne wykrywanie i zmniejszenie zachorowalności z powodu osteoporozy o 5% wśród populacji kobiet od 50. roku życia, zamieszkałych w Poznaniu, w latach 2020-2022.*

*Populację docelową programu stanowią kobiety powyżej 50 r.ż. zameldowane w mieście Poznaniu (ogółem 120 040 osób). Zgodnie z zaplanowanymi kosztami, w trzyletnim okresie realizacji programu, interwencją objętych zostanie 3055 osób. Stanowi to ok. 2,5% wszystkich mieszkańek Poznania powyżej 50 r.ż. i około 11,5% z 26 648 osobowej populacji, wskazanej jako docelowa na podstawie 22,2% wykrywalności osteoporozy w województwie wielkopolskim (MPZ).*

*W ramach programu planuje się przeprowadzenie działań edukacyjnych, badań kwalifikacyjnych, oszacowania 10-letniego ryzyka złamania kości metodą FRAX i przeprowadzenie badania densytometrycznego (wśród osób z wysokim ryzykiem złamań – wynik FRAX >10%).*

*Zgodnie z rekomendacjami ESC 2012, edukacja pacjenta powinna być ukierunkowana na przedstawienie zagrożeń nieodpowiedniego stylu życia oraz eliminację pozakostnych czynników ryzyka złamań, jak też zapobieganie upadkom. Natomiast w przeglądzie systematycznym Morfeld 2017 stwierdzono, że dostępne dowody naukowe nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie czy edukacja pacjentów przynosi korzyści oraz czy istotnie wpływa na wyniki leczenia osteoporozy.*

*Osteoporoza rozwija się przez długi okres czasu, dlatego zachowania profilaktyczne (dieta, aktywność fizyczna, unikanie alkoholu, kawy itp.) należy wdrożyć odpowiednio wcześniej, a nie po 50 roku życia.*



*Ponieważ w ramach programu zaplanowano jedynie działania diagnostyczne i edukacyjne, planowane przez wnioskodawcę zmniejszenie o 500 przypadków złamań osteoporotycznych nie jest realne. Potwierdzają to dane z przeglądu Viswanathan 2018: kobiety w wieku 70-85, z podwyższonym 10 letnim ryzykiem złamania na podstawie FRAX, zostały poddane badaniu DXA. W pięcioletnim okresie obserwacji jedyną istotną statystycznie różnicę odnotowano w liczbie złamań w obrębie kości udowej. W grupie kontrolnej odnotowano złamania u 3,5% kobiet, natomiast w grupie poddanej badaniom przesiewowym u 2,6% kobiet. Przytoczone badanie dotyczyło kobiet starszych (70-85 lat vs. >50), u których ryzyko wystąpienia złamania w obrębie kości udowej jest znacznie większe. Przekładając te wyniki na populację programu (3055 kobiet), w przypadku braku programu złamania wystąpiłyby u ok. 107 kobiet, natomiast w przypadku realizacji programu złamania wystąpiłyby u ok. 80 kobiet (możliwe byłoby uniknięcie ok. 27 złamań w obrębie kości udowej).*

#### *Budżet programu*

*Koszty jednostkowe: 270 zł/os – koszt maksymalny uczestnika programu (150 zł – konsultacja lekarska wraz z oceną FRAX; 120 zł/os. – badanie densytometryczne); 10 000 zł/rok – koszty organizacyjne; 15 000 zł/rok – działania edukacyjne, 10 000 zł/rok rezerwa budżetowa, 2 500 zł/rok – koszt monitoringu i ewaluacji; 2 500 zł/rok – koszty zarządzania programem.*

*Planowane koszty całkowite: 900 000 zł (300 000 zł/rok). Źródła finansowania, partnerstwo: Miasto Poznań*

#### **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.441.163.2019 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania osteoporozy wśród kobiet w wieku 50+ zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022”, realizowany przez: Miasto Poznań, data ukończenia raportu: grudzień 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 407/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki stomatologicznej dla dzieci w wieku 7-11 lat zamieszkałych w Poznaniu na lata 2020-2022”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki stomatologicznej dla dzieci w wieku 7-11 lat zamieszkałych w Poznaniu na lata 2020-2022”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Projekt programu wpisuje się w priorytet: „tworzenie warunków sprzyjających utrzymaniu i poprawie zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania”, wymieniony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. Prowadzenie zintegrowanej, skojarzonej profilaktyki próchnicy zębów, w tym organizacja bezpłatnej opieki stomatologicznej (profilaktycznej i leczenia) dla dzieci i młodzieży, stanowi też czwarty cel operacyjny Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016-2021.*

*Populację docelową stanowić będą dzieci w wieku 7-11 lat z terenu miasta Poznań (ok. 7 800 dzieci w każdym roku realizacji PPZ - ok. 30% populacji docelowej). W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie następujących interwencji: działania edukacyjne, badanie stomatologiczne z instruktążem higieny jamy ustnej, lakowanie bruzd pierwszych trzonowców stałych. Celem głównym programu jest zmniejszenie o 20% częstości występowania próchnicy wśród dzieci z populacji docelowej, poprzez zintegrowane działania edukacyjne i profilaktyczne prowadzone w latach 2020-2022.*

*Cele szczegółowe to: zwiększenie w populacji objętej programem odsetka dzieci (minimum 30%), u których wykonano badanie stomatologiczne z instruktążem higieny jamy ustnej, zwiększenie odsetka dzieci (minimum 30%), u których wykonano zabieg lakowania bruzd pierwszych trzonowców stałych, zwiększenie odsetka dzieci (minimum 50%), u których wzrósł poziom wiedzy z zakresu edukacji prozdrowotnej, a także zwiększenie odsetka rodziców /opiekunów prawnych dzieci (minimum 50%), u których wzrósł poziom wiedzy na temat profilaktyki na rzecz poprawy stanu zdrowia jamy ustnej dzieci oraz możliwości leczenia zębów w ramach NFZ.*



*Projekt programu zawiera opis jego monitorowania oraz ewaluacji. Wszystkie przyjęte wskaźniki odpowiadają celom programu. Edukacja dzieci będzie odbywać się podczas spotkań z higienistkami stomatologicznymi lub też ze stomatologami. Działania edukacyjne dla rodziców i opiekunów mają być prowadzone podczas jednego, godzinnego wykładu (rekomendowane będą spotkania podczas wywiadówek lub też zebrań). Równoległe edukowanie rodziców/opiekunów prawnych dzieci, jest zgodne z wytycznymi towarzystw naukowych (EAPD 2016, RACPG 2016, NICE 2014, IOHSGI 2009, FPZJU 2004). Program ma być realizowany w latach 2020-2022. Każdy rodzic/opiekun prawny dziecka biorącego udział w Programie zostanie poinformowany o wynikach badania stomatologicznego, a w przypadku zdiagnozowania choroby próchnicowej, otrzyma informację o możliwości leczenia zębów w ramach NFZ lub w prywatnych placówkach. Otrzyma również informacje o przeprowadzonym lakowaniu bruzd, jeśli takowe zostało wykonane. Na koniec programu rodzic/opiekun prawny zostanie poproszony o wypełnienie anonimowej ankiety satysfakcji z udziału w programie.*

*Aspekty finansowe:*

*Planowany budżet zakłada w przypadku kosztów jednostkowych: badanie stomatologiczne wraz z instruktą (20 zł), koszt lakowania jednego zęba (30 zł), koszt przeprowadzenia 2 spotkań edukacyjnych dla dzieci i dorosłych - 92,30 zł (planowane jest przeprowadzenie 260 takich spotkań), koszty związane z wydrukiem ulotek (1 000 zł/rok), monitorowaniem i ewaluacją (1 000 zł/rok) oraz koszty organizacyjno-administracyjne (1 000 zł/rok). Roczny koszt prowadzenia programu został oszacowany na kwotę 300 000 zł. Planowane koszty całkowite programu zostały określone na 900 000 zł. Źródło finansowania stanowi budżet miasta Poznań.*

#### **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.441.164.2019 „Profilaktyka stomatologiczna dla dzieci w wieku 7-11 lat zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022” realizowany przez: Miasto Poznań, data ukończenia raportu: grudzień 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy profilaktyki próchnicy u dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny” z listopada 2017 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 408/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku  
o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania  
chorób prostaty wśród mężczyzn w wieku 50+ zamieszkałych w  
Poznaniu na lata 2020-2022”

*Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób prostaty wśród mężczyzn w wieku 50+ zamieszkałych w Poznaniu na lata 2020-2022”.*

### Uzasadnienie

*Przedmiotem opinii jest program polityki zdrowotnej z zakresu wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego. Program w części diagnostycznej skierowany jest do mężczyzn w wieku 55-69 zameldowanych na terenie miasta Poznania. Wśród planowanych interwencji wyróżniono akcję edukacyjną, kwalifikację do badań przesiewowych w formie wywiadu ankietowego przeprowadzonego przez pielęgniarkę, a także badania PSA oraz per rectum przez urologa. Projekt programu zawiera opis problemu zdrowotnego. Scharakteryzowano nowotwór gruczołu krokowego, jego objawy, czynniki ryzyka, metody wykrywania oraz leczenia. Wnioskodawca oszacował łączny koszt realizacji programu na kwotę 900 000 zł.*

*Głównym założeniem programu jest „zwiększenie skuteczności wczesnego wykrywania chorób prostaty ze szczególnym uwzględnieniem grup ryzyka poprzez działania edukacyjne oraz badania przesiewowe prowadzone w populacji (37 500 osób) mężczyzn w wieku 50+ zameldowanych na stałe lub czasowo w Poznaniu oraz będących płatnikami podatku dochodowego od osób fizycznych w urzędzie skarbowym właściwym dla Miasta Poznania w latach 2020-2022 i zmniejszenie umieralności z powodu chorób prostaty”. Możliwe jest zatem zwiększenie wykrywalności, jednak w związku z prowadzonymi działaniami istnieje prawdopodobieństwo wdrażania niepotrzebnej, dodatkowej diagnostyki u osób nie chorujących na raka gruczołu krokowego (RGK). Wątpliwe jest także zmniejszenie śmiertelności w okresie trwania programu.*

*Eksperci są zgodni co do tego, że w zakresie wykrywania RGK można prowadzić przesiew oportunistyczny w wybranej grupie mężczyzn. Wymaga to jednak*



*prowadzenia szeroko zakrojonego postępowania informacyjnego zwiększającego świadomość zdrowotną społeczeństwa. Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii stwierdza, że powinni to być mężczyźni po 50. r.ż. Ocena indywidualnego ryzyka pozwala współcześnie na tzw. przesiew indywidualny. Konsultant przytacza rekomendacje EAU na rok 2016 dotyczące badań przesiewowych w raku stercza, w których zaleca się przesiew oportunistyczny, obejmujący indywidualne postępowanie z inicjatywy chorego lub lekarza. Kluczową rolę w takim postępowaniu powinien odgrywać prowadzący lekarz – urolog. Pod uwagę należy wziąć wiek mężczyzny, wywiad rodzinny, PSA i objętość gruczołu krokowego.*

*Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii oraz Konsultant Wojewódzki (woj. pomorskie) w dziedzinie urologii, stwierdzają, że przesiew masowy (populacyjny) nie jest zalecany w przypadku raka gruczołu krokowego i nie powinien być prowadzony i finansowany z budżetu jednostek samorządu terytorialnego oraz EFS.*

*Wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują, że prowadzenie badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego w populacji bezobjawowych mężczyzn nie ma uzasadnienia.*

*Populacyjne badania przesiewowe w kierunku RGK oparte na badaniu PSA, mogą zredukować śmiertelność z powodu tego nowotworu, jednak kosztem nadwykrywalności i niepotrzebnego leczenia, przez co nie są rekomendowane.*

*Większość odnalezionych dowodów naukowych wskazuje na brak istotnie statystycznego spadku umieralności mężczyzn w przypadku prowadzenia przesiewu, w porównaniu do braku interwencji. Populacyjne badania przesiewowe oparte na PSA wiążą się z dużymi kosztami przez co są nieefektywne kosztowo.*

#### **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.441.165.2019 „Profilaktyka i wczesne wykrywanie chorób prostaty wśród mężczyzn w wieku 50+ zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2020-2022” realizowany przez: Miasto Poznań, data ukończenia raportu: grudzień 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny”, grudzień 2018.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 409/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

o projekcie programu „Program profilaktycznych szczepień przeciwko meningokokom dla dzieci z terenu miasta Żory na lata 2020-2022”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktycznych szczepień przeciwko meningokokom dla dzieci z terenu miasta Żory na lata 2020-2022”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Oceniany projekt programu odnosi się do istotnego i dokładnie opisanego w literaturze problemu zdrowotnego, jakim są zakażenia bakteriami meningokokowymi oraz przewiduje zastosowanie skutecznej i opartej na dowodach naukowych interwencji.*

*Wnioskodawca planuje objąć programem 1 800 dzieci (ok. 100% populacji docelowej) w wieku 2 lat, dotychczas niezaszczepionych. Realizację programu zaplanowano na lata 2020-2022.*

*Program zawiera właściwy budżet. Całkowity koszt realizacji planowanych działań oszacowano na 288 000 zł w całym okresie trwania programu. Program finansowany ma zostać finansowany w całości z budżetu Urzędu Miasta Żory.*

*Wątpliwości budzi wybór grupy wiekowej - 2 lat, niezgodny z niektórymi wytycznymi, oraz odniesienie się jedynie do meningokoków z grupy C przy braku uwzględnienia najszerzej rozpowszechnionego serotypu B.*

*Rada proponuje rozważenie zaszczepienia dzieci z młodszej grupy wiekowej (ponieważ do 80% zakażeń dochodzi pomiędzy 3 m.ż. a 1 r.ż.).*

#### 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.441.166.2019 „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom dla dzieci z terenu miasta Żory” realizowany przez: Miasto Żory, data ukończenia raportu: grudzień 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy profilaktyki zakażeń meningokokowych – wspólne podstawy oceny” z listopada 2015 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 410/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania wad wzroku wśród dzieci w wieku 6 lat w gminie Długotłęka na lata 2020-2022”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania wad wzroku wśród dzieci w wieku 6 lat w gminie Długotłęka na lata 2020-2022”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Celem głównym programu jest zwiększenie skuteczności wczesnego wykrywania wad wzroku w populacji dzieci w wieku 6 lat, poprzez badania przesiewowe na terenie gminy Długotłęka w latach 2020-2022. Proponowane interwencje obejmują:*

- edukację zdrowotną rodziców dzieci z populacji docelowej;
- badania przesiewowe wykonywane przez okulistę obejmujące:
  - badanie ostrości wzroku do dali (tablice podświetlane optotypów) i bliży (tablice Snellena);
  - badanie widzenia obuocznego (test muchy);
  - badanie ustawienia oraz ruchomości gałek ocznych;
  - test naprzemiennego zasłaniania gałek ocznych (cover test);
  - testu zakrywania i odkrywania (cover uncover test);
  - badanie refrakcji obiektywnej metodą skioskopii lub autorefraktometru.

*Dowody naukowe i rekomendacje kliniczne odnoszące się do omawianego zagadnienia nie są jednoznaczne. Narodowy Panel Ekspertów The National Center for Children’s Vision and Eye Health rekomenduje przeprowadzanie corocznego lub przynajmniej jednokrotnego przesiewu w kierunku wad wzroku wśród dzieci w wieku od 3 do poniżej 6 lat przy użyciu tablic optometrycznych lub refraktometru. Również US Preventive Services Task Force znalazło wystarczające dowody wskazujące, że narzędzia służące do przeprowadzania badań przesiewowych wzroku mają odpowiednią dokładność w wykrywaniu wad wzroku, w tym wad refrakcji, zezów i amblyopii oraz rekomenduje*



*przeprowadzanie badań przesiewowych wzroku wśród wszystkich dzieci przynajmniej raz między 3 a 5 r.ż. w celu wykrycia obecności amblyopii lub jej czynników ryzyka.*

*W rekomendacjach wskazuje się jednak również na fałszywie pozytywne wyniki przesiewu, które mogą prowadzić do nadmiernego przepisywania okularów korygujących i niepotrzebnego leczenia. Bezpośrednie dowody na skuteczność przedszkolnych badań przesiewowych w kierunku wad wzroku pozostają bardzo ograniczone i nie pozwalają na odpowiedź na pytanie, czy przeprowadzanie przesiewu jest bardziej skuteczne niż jego brak (Jonas 2017, Chou 2011). Ponadto, niektóre sposoby leczenia zaburzeń ostrości widzenia (m.in. zasłanianie zdrowego oka, okulary) są skuteczne, jednak uzyskiwana w ich wyniku poprawa ostrości widzenia jest niewielka lub średnia (Jonas 2017).*

*W projekcie przedstawiono zestawienie kosztów jednostkowych i całkowitych realizacji programu: powyższy koszt został oszacowany na kwotę 95 260 zł. Rada zwraca uwagę na to, że zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2019 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, kompleksowa ocena stanu zdrowia, obejmująca diagnostykę wad wzroku, może być przeprowadzana u dzieci w ramach świadczeń gwarantowanych. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty Rada przyjęła opinię jak wyżej.*

#### **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.441.167.2019 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania wad wzroku wśród dzieci w wieku 6 lat w gminie Długoleka na lata 2020-2022” realizowany przez: Gminę Długoleka, data ukończenia raportu: grudzień 2019 r. oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu profilaktyki i korekcji wad wzroku oraz chorób oczu u dzieci – wspólne podstawy oceny” z sierpnia 2017.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 411/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku  
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie  
wczesnego wykrywania zaburzeń słuchu wśród uczniów klas I oraz  
VIII szkół podstawowych na terenie m. st. Warszawy  
na lata 2020-2022”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania zaburzeń słuchu wśród uczniów klas I oraz VIII szkół podstawowych na terenie m. st. Warszawy na lata 2020-2022”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

### Uzasadnienie

*Przedmiotem opinii jest projekt PPZ miasta stołecznego Warszawa dot. badań przesiewowych słuchu skierowany do uczniów klas I i VIII szkół podstawowych. Okresem realizacji planowanych interwencji będą lata 2020-2022. Koszt całkowity programu oszacowano na 2 610 000zł. Program ma być finansowany w całości ze środków budżetowych m.st. Warszawy.*

*Opiniowany projekt programu dotyczy dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego jakim są wady słuchu wśród dzieci w wieku szkolnym. W przypadku tej populacji dzieci nawet niewielki ubytek słuchu może skutkować problemami w szkole, w społeczeństwie i problemami z zachowaniem. W związku z tym, identyfikacja nawet niewielkiego ubytku słuchu jest istotna i umożliwia podjęcie efektywnego leczenia zanim powstaną znaczące uszkodzenia (ECS 2012). Zgodnie z wytycznymi audiometria powinna być badaniem pierwszego wyboru w przypadku badań przesiewowych w kierunku wad słuchu. Jej stosowanie jest rekomendowane w populacji dzieci w wieku 3 lat i starszych (AAP 2009, AAA 2011), w wieku przedszkolnym, dzieci/młodzieży znajdującej się w następujących przedziałach wiekowych: 6-7, 8-9, 10-11, 12-13, 15-16 r.ż.. W świetle rekomendacji, populację wybraną przez wnioskodawcę należy uznać za odpowiednią. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi, proponowana przez wnioskodawcę audiometria tonalna jest odpowiednim narzędziem do stosowania w badaniach przesiewowych (Bamford 2007).*



Wnioskodawca zaplanował prowadzenie działań o charakterze informacyjno-edukacyjnym. Zostaną one skierowane zarówno do uczniów uczestniczących w programie, ich rodziców/opiekunów prawnych, jak i nauczycieli/wychowawców. Należy zauważyć, że jedynym opisanym w treści projektu działaniem informacyjno-edukacyjnym jest przekazanie materiałów edukacyjnych osobom z wyżej opisanych populacji, co nie wydaje się optymalnym rozwiązaniem.

Personelem realizującym program ma być lekarz specjalista (lub w trakcie specjalizacji) w jednej z dziedzin: audiologii i foniatry, otolaryngologii dziecięcej, otorynolaryngologii dziecięcej, laryngologii/otolaryngologii/otorynolaryngologii z doświadczeniem w pracy z dziećmi oraz osoba posiadająca niezbędne kwalifikacje do wykonywania badań przesiewowych słuchu. Wymóg jest zgodny z zaleceniami American Speech-Language-Hearing Association (ASHA 2016) oraz ACSLPA 2015.

W treści projektu programu przedstawiono koszty jednostkowe, planowane koszty całkowite oraz źródła finansowania. Wnioskodawca określił koszt jednostkowy w przeliczeniu na pojedynczego uczestnika programu na kwotę 34,80 zł, obejmujący koszt realizacji badania przesiewowego słuchu (30 zł) oraz koszt działań promocyjno-edukacyjnych (4,80 zł). Całkowite koszty realizacji badania przesiewowego oszacowano na 750000 zł rocznie.

Uwagi Rady:

- wskazane jest przeformułowanie i jasne zdefiniowanie celów zarówno głównego jak i szczegółowych tak aby nie stanowiły działań,
- wskazane jest sprecyzowanie wymaganych kompetencji szkolnego koordynatora,
- wskazane jest rozszerzenie zakresu prowadzonych działań edukacyjnych,
- wskazane jest opracowanie wzoru kwestionariusza dotyczącego ewaluacji.

#### **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.441.168.2019 „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania zaburzeń słuchu wśród uczniów klas I oraz VIII szkół podstawowych na terenie m.st. Warszawy na lata 2020-2022” realizowany przez: Miasto Stołeczne Warszawa, data ukończenia raportu: grudzień 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Badania przesiewowe słuchu u dzieci w wieku szkolnym – wspólne podstawy oceny” z września 2016 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 412/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku  
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszanek województwa mazowieckiego”

*Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszanek województwa mazowieckiego”.*

### Uzasadnienie

*Celem proponowanego programu jest ograniczenie zdrowotnych i społecznych skutków późnego wykrycia raka piersi u kobiet w wieku 40-49 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka piersi, mieszkających w województwie mazowieckim poprzez zwiększenie dostępu do edukacji zdrowotnej i badań specjalistycznych w latach 2020-2023. Program jest zgodny z jednym z priorytetów zdrowotnych przedstawionych przez Ministra Zdrowia w 2018 roku tj.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”, Rak piersi pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych u kobiet w Polsce. W województwie mazowieckim zapadalność na ten nowotwór wyniosła 69,8/100 tys. mieszkańców w 2016 roku, a województwo mazowieckie jest na 9. miejscu wg danych GUS wśród województw w Polsce pod względem zachorowalności oraz na 10. pod względem umieralności z powodu tego nowotworu u kobiet w grupie wiekowej 40-49 lat.*

*Populację docelową programu stanowić ma 2736 kobiet, co stanowi 0,6% mieszanek województwa mazowieckiego. Zdefiniowano grupę ryzyka wystąpienia raka piersi w tym programie następująco: nosicielki mutacji BRCA1 lub BRCA2; obecność raka piersi u kobiet w pierwszym stopniu pokrewieństwa; udokumentowane wystąpienie innego nowotworu w przeszłości.*

*Ponadto programem mogą być objęte kobiety z pisemnym zaleceniem do powtórzenia mammografii po 12 miesiącach z powodu ww. czynników ryzyka wystąpienia raka piersi. Podano także kryteria wykluczające z udziału w programie, w tym ciężę.*



*W ramach programu planuje się przeprowadzenie działań edukacyjnych oraz wykonanie mammografii. Zaplanowano także strategię postępowania w razie wykrycia zmian wymagających pogłębionej diagnostyki, w tym konsultacje lekarskie. Edukację prowadzona przez pielęgniarkę lub położną przed lub po wykonaniu badania mammograficznego ma objąć informacje dotyczące profilaktyki nowotworowej, w tym zmiany stylu życia i diety oraz objawów sugerujących chorobę nowotworową oraz naukę samobadania piersi, wzbogacone o przygotowanie i udostępnianie uczestniczkom materiałów edukacyjnych (ulotki, broszury), a także udostępnienie wszystkim zainteresowanym własnych materiałów edukacyjnych na temat samobadania piersi w formie elektronicznej.*

*Aktualny program ma uzupełnić obecnie realizowany w Polsce Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi, który obejmuje tylko kobiety w wieku 50-69 lat w który mammografia może być wykonana co dwa lata lub co roku, jeśli rak piersi występował u matki, siostry lub córki lub obecna jest mutacja genów BRCA 1/BRCA 2. Takie podejście jest, zdaniem Rady niesłuszne, ponieważ pacjentki z obecnością mutacji genów BRCA 1/BRCA 2 nie powinny uczestniczyć w programie przesiewowym, a w programie aktywnego nadzoru, który jest już obecnie realizowany. W przypadku pozostałych grup ryzyka, podstawowym problemem jest ograniczona zgłaszalność do dostępnych badań przesiewowych. Pacjentki poniżej 50 r.ż. mogą wykonywać badania mammograficzne ze wskazań klinicznych.*

#### **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.441.169.2019 „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkanki województwa mazowieckiego” realizowany przez: Województwo Mazowieckie, data ukończenia raportu: grudzień 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy profilaktyki raka piersi – wspólne podstawy oceny” z czerwca 2015 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 413/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

o projekcie programu „Program zapewnienia dostępu do świadczeń z zakresu rehabilitacji wśród mieszkańców Gminy Szczerców”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program zapewnienia dostępu do świadczeń z zakresu rehabilitacji wśród mieszkańców Gminy Szczerców”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Projekt programu odnosi się do problemu zdrowotnego, jakim jest „rehabilitacja”, priorytetu zdrowotnego, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. Świadczenia ujęte w programie znajdują się w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 stycznia 2018 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej realizowanych w warunkach ambulatoryjnych. Program jest kontynuacją prowadzonego do 2015 r. programu zdrowotnego pn. „Program zapewnienia dostępu do świadczeń z zakresu rehabilitacji wśród mieszkańców Gminy Szczerców” zaopiniowanego pozytywnie przez Prezesa AOTMiT - opinia nr 115/2015 z 22 czerwca 2015 r.*

*Zaproponowany cel główny programu to zapobieganie i przeciwdziałanie negatywnym skutkom choroby poprzez stworzenie dodatkowych możliwości korzystania z nowoczesnych metod rehabilitacji leczniczej przez każdego mieszkańca gminy Szczerców. Populację docelową mają stanowić wszyscy mieszkańcy gminy posiadający skierowanie od lekarza rodzinnego lub lekarza specjalisty, z powodu dysfunkcji ruchu. Zgodnie z szacunkami analitycznymi obejmującymi liczby planowanych zabiegów oraz założenia dotyczące objęcia każdego uczestnika programu cyklem terapeutycznym, z programu skorzysta 760 osób, co stanowi ok. 9,5 % populacji docelowej (wnioskodawca z kolei szacuje liczbę osób korzystających z rehabilitacji w ramach programu na ok. 1100 miesięcznie). W ramach programu, po przeprowadzeniu kwalifikacyjnego badania lekarskiego przez lekarza POZ lub specjalistę zaplanowano szereg zabiegów:*





- *Fizjoterapia – galwanizacja, jonoforeza, elektrostymulacja, tonoliza, prądy diadynamiczne, prądy interferencyjne, prądy TENS, prądy TRAEBERTA, prądy KOTZA, ultradźwięki miejscowe, ultrafonoforeza, lampa SOLUX, laseroterapia skaner, laseroterapia punktowa, okłady ciepłe;*
- *Kinezyterapia – indywidualna praca z pacjentem, ćwiczenia wspomagane, ćwiczenia czynne w odciążeniu i czynne w odciążeniu z oporem, ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem, ćwiczenia izometryczne, nauka czynności lokomocji, wyciągi, inne formy usprawniania (kinezyterapia), ćwiczenia grupowe ogólnousprawniające;*
- *Masaż leczniczy – masaż suchy, limfatyczny ręczny, limfatyczny pneumatyczny;*
- *Magnetoterapia – diatermia krótkofalowa, impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości, krioterapia miejscowa;*
- *Hydroterapia – masaż podwodny całkowity, kąpiel wirowa kończyn.*

*Ocena jakości świadczeń w programie ma być prowadzona w oparciu o analizę wyników ankiety satysfakcji oraz pisemnych uwag zgłaszanych przez uczestników. Program ma być sfinansowany ze środków gminy Szczerców. Określono koszty roczne i całkowite programu.*

#### *Uwagi Rady:*

1. *Cel główny może zostać osiągnięty również innymi środkami niż rehabilitacja lecznicza.*
2. *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. Przy ograniczonym zakresie interwencji tj. do 10 spotkań zrealizowanych w czasie do 10 dni na rzecz jednego uczestnika, osiągnięcie celu może nie być możliwe.*
3. *Cele wskazane w PPZ wymagają przeformułowania. Konieczne jest również wskazanie mierników bezpośrednio odpowiedzialnych za określenie zmian zachodzących u pacjenta po zastosowaniu danych interwencji.*
4. *Wyniki badań wskazują na istotność interwencji edukacyjnych w zwiększeniu skuteczności rehabilitacji. Efektywna edukacja winna być prowadzona na podstawie zindywidualizowanego planu opieki.*
5. *Ewaluacja winna być prowadzona w oparciu o dostępne narzędzia oceny (np. ICF, czy ADL i I-ADL).*

**6. Konieczne jest określenie kosztu jednostkowego dla uczestnika programu.**

**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.441.170.2019 „Program zapewnienia dostępu do świadczeń z zakresu rehabilitacji wśród mieszkańców Gminy Szczerców” realizowany przez: Gminę Szczerców, data ukończenia raportu: grudzień 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży” z sierpnia 2016 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 414/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Metopirone (metyraponum), kapsułki miękkie, 250 mg, we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3).*

#### Uzasadnienie

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

*Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy „leczenia pacjenta z zespołem ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3), leczonego dotychczas analogami somatostatyny i metyraponem. Obraz kliniczny pacjenta przemawia za rozpoznaniem neuroendokrynnego nowotworu o nieokreślonym punkcie wyjścia z przerzutami do wątroby. Ze względu na naciek nowotworowy nie jest możliwe przeprowadzenie obustronnej adrenalektomii”.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Metopirone jest rzadko stosowany, ale skutecznie obniża poziom kortyzolu u pacjentów z ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym zespołem Cushinga. Lek także jest przydatny w celach diagnostycznych (testy czynnościowe przysadki). Endogenny zespół Cushinga jest schorzeniem o ciężkim przebiegu i złym rokowaniu. Podstawowym sposobem terapii jest leczenie chirurgiczne, które jednak nie zawsze jest możliwe, a niekiedy okazuje się nieskuteczne. Celem leczenia farmakologicznego, stosowanego w przygotowaniu do zabiegu chirurgicznego oraz w przypadkach niemożliwości lub nieskuteczności jego wykonania, jest obniżenie podwyższonego poziomu kortyzolu we krwi. Stosuje się w tym celu inhibitory steroidogenezy, do których przede wszystkim należy metyrapon. Metyrapon blokuje w warstwie pasmowatej kory nadnerczy przemianę 11-deoksykortyzolu (11DK) do kortyzolu, a deoksykortykosteronu*



(DOC) do kortykosteronu przez hamowanie enzymatycznej hydroksylacji w pierścieniu steroidowym (przy udziale 11 $\beta$ -hydroksylazy), a tym samym obniża stężenie kortyzolu i poprzez sprzężenie zwrotne zwiększa wydzielanie ACTH.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W publikacji Daniel 2015 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo działania metyraponu w kontrolowaniu nadmiaru kortyzolu u pacjentów z zespołem Cushinga. W zakresie bezpieczeństwa odnotowano, iż zdarzenia niepożądane wystąpiły u 25% pacjentów i były to przeważnie: łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (23%) i zawroty głowy (7%). Zwykle w ciągu 2 tygodni od wprowadzenia leczenia metyraponem (średnia dawka metyraponu aplikowana pacjentom wynosiła 1600 mg) lub zwiększenia dawki, zdarzenia niepożądane ustępowały. Odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych dłużej niż 6 miesięcy wynosił 11% (4/38 pacjentów). Nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu spowodowanego zdarzeniem niepożądany. W 12 przypadkach (23%) podawanie metyraponu zostało chwilowo lub trwale zatrzymane, ponieważ w 11/12 przypadków zauważono znaczną poprawę w ustąpieniu objawów zespołu Cushinga, zaś w 1 przypadku objawy utrzymywały się nadal, ale stały się mniej nasilone.

Działania niepożądane metyraponu na podstawie danych pochodzących z dokumentacji PSUR o zidentyfikowanym ryzyku to: niedoczynność nadnereczy oraz nadciśnienie tętnicze. Do ryzyka potencjalnego zaliczono natomiast: niewydolność szpiku, alergiczne zapalenie skóry i zakażenia oportunistyczne.

Zgodnie z ChPL do często występujących działań niepożądanych metyraponu należą: zawroty głowy, sedacja, ból głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności oraz wymioty.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Metopirone został zarejestrowany zgodnie z wymaganiami europejskiego prawa farmaceutycznego, co oznacza, że relacja korzyści do ryzyka ocenianej terapii jest pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Metopirone (300 kapsułek miękkich, rzeczywisty czas leczenia 12 tygodni) wynosi: ██████████.

Ze względu na niewielkie prawdopodobieństwo zastosowania u pacjentki technologii alternatywnej tj. ketokonazolu, odstąpiono od przeprowadzenia porównań.

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta to ██████████

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

W leczeniu farmakologicznym najczęściej stosowanymi produktami leczniczymi mającymi na celu zredukowanie uciążliwych i zagrażających życiu objawów towarzyszących zespołowi Cushinga działającymi poprzez obniżenie poziomu kortyzolu, są: metyrapon i ketokonazol. Mechanizm ich działania jest zbliżony do siebie. Spośród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu tylko Ketoconazole HRA ma zarejestrowane wskazanie w endogennym zespole Cushinga u dorosłych i młodzieży > 12 r.ż. [ChPL Ketoconazole HRA.

Metyrapon ma zarejestrowane wskazanie: endogenny zespół Cushinga [ChPL Metopirone]. Pacjentka była leczona metyraponem na oddziale szpitalnym i uzyskano zadowalającą poprawę kliniczną, wyrównanie dyselektolitemii oraz obniżenie kortyzolemii. Wobec wyczerpania możliwości terapeutycznych zdecydowano o kontynuacji terapii metyraponem.

**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.422.3.2019 „Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (ICD-10: E24.3)”. Data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Laboratoire HRA Pharma.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Laboratoire HRA Pharma 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:** Laboratoire HRA Pharma.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 415/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka 4 ml, we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65), pod warunkiem wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny.*

#### Uzasadnienie

*Produkt leczniczy Opdivo był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie, w tym pięciokrotnie w leczeniu raka nerki (ICD-10: C64) i raz w leczeniu raka urotelialnego (kody ICD-10: C65, C66, C67, C68). Zarówno w Opinii Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji objęcie refundacją leku Opdivo w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD 10: C65, C66, C67, C68)” było niezasadne z uwagi na budzące wątpliwości porównanie pośrednie niwolumabu z paklitakselem, wykorzystujące model regresji, co wpływało na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu.*

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak miedniczki nerkowej to jeden z rzadziej występujących raków urotelialnych (wywodzących się z nabłonka przejściowego dróg moczowych, urothelium) – stanowi około 5% przypadków raka urotelialnego. W 2016 roku odnotowano w Polsce 291 przypadków zachorowania oraz 145 zgonów z tej przyczyny.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których niwolumab porównano z pembrolizumabem w leczeniu II linii raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia, odnaleziono natomiast 2 badania, w których niwolumab stosowano w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego - Checkmate 032 i Checkmate 275.

Badanie CheckMate 032 stanowi próbę kliniczną I/II fazy, obejmującą zastosowanie niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych nowotworach litych w stadium zaawansowanym lub przerzutowym. W raporcie ograniczono się do przedstawienia wyników dotyczących monoterapii niwolumabem u populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego i cewki moczowej), u których doszło do postępu choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (n=78). Poprzednia chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowiła pierwszą lub kolejną linię leczenia choroby uogólnionej lub stanowiła terapię adjuwantową lub neoadjuwantową w przypadku lokalnie zaawansowanego, nieresekcyjnego guza, przy czym nawrót choroby nastąpił w ciągu roku od jej zakończenia. Ponadto w badaniu wzięli udział również pacjenci, którzy odmówili przyjmowania chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej lub lokalnie zaawansowanej, nieoperacyjnej.

W badaniu II fazy CheckMate 275 (n=265) populację stanowili dorośli z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem urotelialnym, którego postęp (progresja lub nawrót) wystąpił pomimo wcześniejszego leczenia co najmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Mediana całkowitego przeżycia pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 8,6 miesiąca (Checkmate 275) i 9,9 miesiąca (Checkmate 032), a mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio 1,9 i 2,8 miesiąca. Odsetek pacjentów leczonych niwolumabem w badaniach, u których zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł od 20% do 26%. Natomiast odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie niwolumabem wyniósł od 14 do 15%.

### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach Checkmate 032 i 275 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 69% i 85% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu Checkmate 032 wystąpiły u 12% pacjentów. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w powyższych badaniach wystąpiły u 4-8% chorych. Najczęściej raportowanymi



zdarzeniami 3 i 4 stopnia były wysypka, zmęczenie, duszności, biegunka oraz podwyższony poziom lipazy i amylazy.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Profil bezpieczeństwa niwolumabu jest korzystniejszy od chemioterapii. U pacjentów z ekspresją receptora PD-L1 (PL-L1>1%) klinicznie korzystny jest zarówno odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) jak i przeżycie całkowite (OS). U pacjentów z niską ekspresją receptora PD-L1 (PL L1<1%) zastosowanie niwolumabu przyniesie prawdopodobnie porównywalny efekt do chemioterapii zarówno w zakresie ORR jak i OS. nie zidentyfikowano takiego poziomu ekspresji PD-L1, która umożliwiłaby wskazanie populacji mogącej uzyskać największą korzyść z zastosowania niwolumabu. Zdaniem Committee on Medicinal Products for Human Use relacja korzyści do ryzyka monoterapii niwolumabem lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny jest pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ koszt refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Opdivo wynosi [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] od kosztu 3 miesięcznej terapii lekiem Keytruda. Oparcie kalkulacji na cenach z Obwieszczenia MZ, koszt refundacji 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo jest niższy o ponad 56 tys. PLN od kosztu 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda.

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

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej dla niwolumabu ograniczono się do kosztów terapii na 1 pacjenta.

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

W wytycznych NCCN z 2019 r. zaznaczono, iż w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym/ przerzutowym górnych dróg moczowych, po wcześniejszej terapii opartej na związkach platyny zalecany jest udział w badaniach klinicznych nowych cząsteczek. Ponadto wskazano, że preferowaną terapią w przypadku II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka górnych dróg moczowych, po wcześniejszym leczeniu opartym na związkach platyny, jest pembrolizumab (najwyższa siła rekomendacji), a alternatywnymi preferowanymi terapiami są inhibitory punktów kontrolnych takie jak: niwolumab, durwalumab, awelumab, atezolizumab oraz erdafitynib u pacjentów podatnych na zmiany genetyczne FGFR3 lub FGFR2.

*Komparatorem dla niwolumabu może być pembrolizumab z uwagi na rejestrację w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię pochodnymi platyny.*

**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.422.108.2019 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65)”. Data ukończenia: 14 grudnia 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.*

***Zakres wyłączenia jawności:*** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 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:*** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 416/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej azithromycinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną azithromycinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: mukowiscydoza.*

#### Uzasadnienie

*W opinii nr 17/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wskazując, że za jej finansowaniem w podanym wskazaniu, poza ChPL, przemawiają także analizy efektywności klinicznej, rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, opinie ekspertów klinicznych, oraz wydane wcześniej stanowiska Rady.*

*Wyniki badań klinicznych, które ukazały się od momentu opublikowania poprzedniej opinii, a które uwzględniono w raporcie analitycznym, potwierdzają w większości skuteczność jej stosowania. Tym samym Rada podtrzymuje wcześniejszą opinię o zasadności finansowania leku we wskazaniu pozarejestacyjnym: mukowiscydoza.*

#### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Aneks do raportu nr: OT.434.65.2016 „AZITHROMYCINUM w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: mukowiscydoza”. Data ukończenia: grudzień 2019 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Opinia Rady Przejrzystości nr 417/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej metotreksat w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną metotreksat we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.*

#### Uzasadnienie

*Omawiana substancja czynna była dwukrotnie oceniana przez AOTMiT w 2015 r. i 2017 r. i zaopiniowana pozytywnie przez Radę Przejrzystości w 2017 r. (Opinia Rady Przejrzystości nr 22/2017 z dnia 23 stycznia 2017 r.) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej metotreksat we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.*

*W wytycznych klinicznych znaleziono następujące zalecenia do stosowania metotreksatu:*

- 1. W rekomendacjach ECCO 2017 – Harbord 2017 (Europa), ECCO-ESPGHAN 2018a – Turner 2018a (Europa), ECCO-ESPGHAN 2018b – Turner 2018b (Europa): wskazano na możliwość stosowania metotreksatu u pacjentów z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i steroidoopornością.*
- 2. W rekomendacjach EULAR 2019 - Ramos-Casals 2019 (Europa) wskazano na możliwość stosowania leków immunosupresyjnych, w tym metotreksatu, w leczeniu zespołu Sjögrena.*
- 3. W rekomendacjach EULAR 2019 – Fanouriakis 2019 (Europa): wskazano na możliwość stosowania leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, w połączeniu z glikokortykosteroidami, w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego, u pacjentów nieodpowiadających na hydroksychlorochinę lub hydroksychlorochinę.*
- 4. W rekomendacjach EULAR 2018 – Ehlers 2018 (Europa) wskazano na możliwość wspomagającego stosowania metotreksatu w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, w celu zmniejszenia skumulowanej dawki glikokortykosteroidów.*



5. W *International Consensus - Giacomelli 2017 (Świat)*: wskazano na skuteczność metotreksatu w leczeniu zapalenia stawów w przebiegu twardziny układowej.

6. W dokumencie *EDF 2017 – Knobler 2017 (Europa)*: wskazano na możliwość leczenia metotreksatem zlokalizowanej twardziny skóry.

*W innych chorobach autoimmunizacyjnych takich jak: stwardnienie rozsiane, pęcherzyca, małopłytkowość idiopatyczna, choroba Gravesa-Basedowa, cukrzyca typu I, pierwotna marskość żółciowa wątroby, nie odnaleziono dowodów na skuteczność stosowania metotreksatu.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr: OT.4321.48.2019 „Metotreksat we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL”, data ukończenia: 12 grudnia 2019 r. oraz Aneks do raportu nr: OT.434.61.2016.