



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.19.2020.LA

**Protokół nr 17/2020  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 27 kwietnia 2020 roku  
w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:12.

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

1. Anna Cieślik
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Adam Maciejczyk
5. Tomasz Młynarski
6. Rafał Niżankowski
7. Tomasz Pasierski
8. Tomasz Romańczyk
9. Rafał Suwiński
10. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0).
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy; wielonaczyniowa choroba wieńcowa. (ICD-10: I25.0).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9).



6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (venetoklaks) we wskazaniu: chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10: C83.5).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego leku Vitakvi (larotrektytib) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej.
9. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „próchnicy zębów dla młodzieży” wraz z odniesieniem do modelowego rozwiązania pn. „Profilaktyka próchnicy zębów dla młodzieży”.
10. Losowanie składu Zespołów na kolejne posiedzenia Rady.
11. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Anetta Undas zgłosiła konflikt interesów w stosunku do leku Stivarga. Rada jednogłośnie (9 osób „za”, Anetta Undas nie brała udziału w głosowaniu) podjęła decyzję o wyłączeniu jej z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 7. proponowanego porządku obrad.

Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w stosunku do leku Venclyxto. Rada jednogłośnie (9 osób „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu) podjęła decyzję o wyłączeniu go z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 6. proponowanego porządku obrad.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

W wyniku dyskusji nad sposobem wyłaniania członków Zespołów spośród Rady Przejrzystości Rada jednogłośnie przyjęła zmieniony porządek obrad jak poniżej.

Przyjęty porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0).
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyńowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy; wielonaczyniowa choroba wieńcowa. (ICD-10: I25.0).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9).

6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (venetoklaks) we wskazaniu: chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10: C83.5).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego leku Vitakvi (larotrektytib) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnokrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej.
9. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „próchnicy zębów dla młodzieży” wraz z odniesieniem do modelowego rozwiązania pn. „Profilaktyka próchnicy zębów dla młodzieży”.
10. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 2.** Analityk Agencji podsumował informacje o leku Blincyto (RDTL) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasiński, Anetta Undas, Rafał Suwiński, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”, przy 0 głosów „przeciw”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji podsumował informacje o leku Avastin (RDTL) we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera, a propozycję opinii Rady przedstawiła Anetta Undas.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasiński oraz Anetta Undas. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”, przy 0 głosów „przeciw”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji podsumował informacje o leku Repatha (RDTL) we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy; wielonaczyniowa choroba wieńcowa, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Pasiński.

W dyskusji uczestniczyli: Anetta Undas, Tomasz Pasiński i Maciej Karaszewski. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”, przy 0 głosów „przeciw”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji podsumował informacje o leku MabThera (RDTL) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasiński oraz Anetta Undas. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”, przy 0 głosów „przeciw”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji podsumował informacje o leku Venclyxto (RDTL) we wskazaniu: chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy, a propozycję opinii Rady przedstawiła Anna Cieślik.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski i Anetta Undas. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosami „za”, przy 0 głosów „przeciw”, Tomasz Romańczyk był wyłączony z udziału w tym punkcie porządku obrad) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji podsumował informacje o leku Stivarga (RDTL) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Romańczyk oraz Rafał Niżankowski. Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosami „za”, przy 0 głosów „przeciw”, Anetta Undas była wyłączona z udziału w tym punkcie porządku obrad) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8.** Analityk Agencji podsumował informacje o leku Vitrakvi (import docelowy) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Tomasz Młynarski, Rafał Suwiński i Maciej Karaszewski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”, przy 0 głosów „przeciw”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Analityk Agencji podsumował informacje w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „próchnicy zębów dla młodzieży”, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W dyskusji uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Tomasz Romańczyk, Dorota Kilańska. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 12.** Prowadzący zakończył posiedzenie się o godzinie 12:20.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 88/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzenia koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, fiolka à 38,5µg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0).*

#### Uzasadnienie

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

*Wniosek dotyczy chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową z chromosomem Philadelphia, choroba jest oporna na leczenie. Chory otrzymał dotychczas cykl indukujący remisję wg schematu PALG ALL6, 3 cykle konsolidujące remisję wg programu PALG ALL6, następnie stosowano imatynib i dazatynib, 1 cykl reindukujący remisję wg schematu R-hyperCVAD oraz 2 cykle reindukujące remisję wg schematu R-miniFLAM, wystąpiły wówczas ciężkie powikłania infekcyjne. Stosowano następnie Ponatynib, 1 cykl indukujący wg schematu PALG ALL6 i 2 cykle z inotozumabem ozogamycyny.*

*Wykonano AlloPBSCT, doszło jednak do wznowy choroby. W takiej sytuacji klinicznej brak aktywnego leczenia prowadzi do progresji choroby, a w konsekwencji do śmierci pacjenta. Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Blincyto nie obejmują leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+, w związku z czym oceniane wskazanie stanowi wskazanie „off label”. Lek ten jest natomiast zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu w sytuacji klinicznej zbliżonej do opisywanej we wniosku o RDTL oceniano w badaniu jednoramiennym II fazy - ALCANTARA (Martinelli 2017), było to badanie*



rejestracyjne dla wnioskowanego wskazania w FDA. Odnaleziono też badanie porównujące wyniki badania ALCANTARA z historyczną grupą kontrolną Rambaldi 2020. Wyniki badania ALCANTRA wskazują, że 36% chorych pacjentów (n=16) osiągnęło CR/CRh w pierwszych dwóch cyklach, przy czym większość pacjentów (n=14) osiągnęła CR. Dwunastu (86%) pacjentów spośród 14 z CR uzyskało również całkowitą odpowiedź MRD (minimalna choroba resztkowa); pozostali dwaj pacjenci mieli trwałą mierzalną minimalną chorobę resztkową. Mediana czasu do nawrotu (RFS) wyniosła 6,7 miesięcy. Spośród 16 pacjentów z odpowiedzią, siedmiu (44%) żyło bez nawrotu, ośmiu (50%) miało nawrót z medianą czasu do nawrotu wynoszącą 6,7 miesiąca, a jeden pacjent z CR zmarł po alloHSCT. Spośród 16 pacjentów z odpowiedzią CR/CRh, u siedmiu (44%) przeprowadzono alloHSCT, w tym czterech, którzy pozostawali w ciągłej remisji indukowanej blinatumomabem bez innej terapii przeciwbiałaczkowej i trzech, którzy otrzymali blinatumomab z inną terapią przeciwbiałaczkową. Mediana OS dla 18 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź MRD nie została osiągnięta.

W badaniu z historyczną grupą kontrolną (Rambaldi 2020) w grupie leczonej blinatumomabem mediana OS wynosiła 7,1 miesiąca, a w grupie kontrolnej, w której stosowano leczenie standardowe wyniosła 6,8 miesiąca. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie odpowiedzi na leczenie.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Wśród 45 pacjentów, którzy w badaniu ALCANTRA otrzymali blinatumomab, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się w trakcie leczenia były: gorączka (58%), gorączka neutropeniczna (40%) i ból głowy (31%).

Trzydziestu siedmiu pacjentów (82%) miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu  $\geq 3$ , z których najczęstszymi były gorączka neutropeniczna (27%), trombocytopenia (22%) i niedokrwistość (16%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Blincyto. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Zważywszy jednak na rejestrację tego leku w omawianym wskazaniu przez FDA można założyć, że relacja ta jest korzystna.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 2 cykli terapii wynosi: ██████████ PLN. W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Ne otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Tym samym, wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców nie był możliwy do oszacowania.

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

Z informacji o chorym wynika, że otrzymał on już wszystkie refundowane technologie medyczne, jakie można zastosować we wnioskowanym wskazaniu, w tym inotuzumab ozogamycyny, terapię trzema lekami z grupy inhibitorów TKI, jak również przeprowadzono allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Z tego powodu można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma, w omawianej sytuacji klinicznej, technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

**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.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.29.2020 „Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0)”. Data ukończenia: 23 kwietnia 2020.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Amgen Europe BV.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amgen Europe BV 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 Europe BV.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 89/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa  
Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. po 16 ml, we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0).*

*Rada Przejrzystości uważa, iż dla tej grupy pacjentów należałoby stworzyć osobny program lekowy.*

#### Uzasadnienie

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

*Wrodzona naczyniakowatość krwotoczna, zwana chorobą Rendu, Oslera i Webera, jest skazą krwotoczną naczyniową, dziedziczną autosomalnie dominująco, w której występują różne malformacje naczyniowe, w tym rozszerzeniem naczyń krwionośnych (teleangiektazje) na skórze i błonach śluzowych oraz malformacjami tętniczo-żylnymi w płucach, wątrobie i mózgu. Typowe objawy to nawracające krwawienia najczęściej z nosa (u 95% chorych), z przewodu pokarmowego (u 70%), co prowadzi w ciężkich postaciach choroby do uporczywych niedokrwistości z niedoboru żelaza wymagających przetoczeń krwi. Choroba wiąże się ze skróceniem oczekiwanej długości życia i znacznym obniżeniem jego jakości. Częstość tej choroby w populacji wynosi ok. 1/10 000, natomiast ciężki przebieg dotyczy około 2-3% pacjentów.*

*Wniosek dotyczy pacjenta z wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną z teleangiektazjami i malformacjami naczyń tętniczych i żylnych skóry, nosa, płuc i przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego. Nasilone krwotoki z nosa, ucha i do przewodu pokarmowego występują do 8 dziennie i doprowadziły do ciężkiej anemii pokrwotocznej wymagającej hospitalizacji i przetoczeń. W dotychczasowym leczeniu u pacjenta stosowano wlewy dożylnie*



preparatu żelaza, preparaty krwiopochodne, doustne leki przeciwfibrynolityczne i uszczelniające naczynia krwionośne.

Produkt leczniczy Avastin nie był przedmiotem oceny Agencji w tym wskazaniu.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt Avastin (bewacyzumab) stosuje się we wskazaniach z zakresu onkologii, w leczeniu skojarzonym w tym w leczeniu dorosłych z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, z rozsiałym rakiem piersi, z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki, z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono:

- przegląd systematyczny Rosenberga i wsp. z 2019 (N=195). Badanie objęło serie przypadków i pojedyncze przypadki chorych w wieku od 5 do 85 lat, z których większość była leczona bewacyzumabem i.v. w dawce 5 mg/kg m.c. podawanej co 2 lub 3 tygodnie przez 12 tygodni. Dobrą odpowiedź na leczenie bewacyzumabem i ograniczenie krwawień uzyskano u 141 (87%) chorych, a u 122 (88%) spośród 139, u których krwawienie z nosa i/lub krwawienie z przewodu pokarmowego było wskazaniem do leczenia, bewacyzumab był skuteczny.
- jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Vazqueza i wsp. z 2020 (N=20) nie zawarte w przeglądzie Rosenberga. W badaniu uwzględniono chorych w średnim wieku 63 lata, w tym 13 osób z oporną na leczenie niedokrwistością z niedoboru żelaza. W standardowej terapii indukcyjnej wcześniej nieleczeni pacjenci otrzymali 6 podań bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg m.c. co 14 dni. Mediana liczby cykli leczenia w ciągu roku wyniosła 6, a u 5 (31%) pacjentów powtórzono leczenie.
- badanie obserwacyjne Buscariniego i wsp. z 2019 (N=69) nie zawarte w przeglądzie Rosenberga. Bewacyzumab otrzymywało 69 pacjentów, w tym 32 chorych z powodu krwawień. W standardowej terapii indukcyjnej pacjenci otrzymali 6 podań bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg co 2-3 tygodnie, a w terapii podtrzymującej ta sama dawka podawana co 4-12 tygodni. Średni czas leczenia wyniósł 11 miesięcy, 38 (55%) pacjentów stosowało wyłącznie terapię indukcyjną, a u 31 (45%) chorych stosowano także terapię podtrzymującą trwającą średnio 20,8 miesięcy.

- retrospektywne badanie Al-Samkariego i wsp. z 2019 (N=140) dostępne jako abstraktu z kongresu ASH w grudniu 2019, w którym u pacjentów z niedokrwistością (N=104) po trzech miesiącach terapii bewacyzumabem odnotowano wzrost średniego stężenia hemoglobiny z 8,6 g/dl (95% CI: 8,4-8,9) do 11,9 g/dl (95% CI: 11,4-12,5) ( $p < 0,0001$ ), a po 12 miesiącach do 12,5 g/dl (95% CI: 11,8-13,1) ( $p < 0,0001$ ). U pacjentów wymagających przetoczenia krwinek czerwonych (N=81) zaobserwowano zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje, tj. spadek z 8 (IQR: 3-16) w ciągu poprzedzających leczenie 6 miesięcy do mediany 0 (IQR: 0-2) w ciągu 6 miesięcy leczenia bewacyzumabem ( $p < 0,0001$ ). U pacjentów wymagających podawania i.v. żelaza (N=99) zapotrzebowanie zmniejszyło się z mediany 4 (IQR: 2-8) infuzji do 2 (IQR: 1-3) infuzji ( $p < 0,0001$ ) w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Po 12 miesiącach mediana potrzebnych przetoczeń i wlewów preparatów żelaza wyniosła 0, co oznaczało redukcję zapotrzebowania o odpowiednio 86% i 66% w porównaniu do stanu przed leczeniem, bez związku z wyjściowym nasileniem krwawienia.

Ekspert prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga ocenił, że skuteczność bewacyzumabu jest wysoka w chorobie Rendu-Oslera-Webera. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego z 2018 roku zalecają rozważenie leczenia bewacyzumabem u pacjentów z niedokrwistością (przy nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do leków antyfibrynolitycznych – dawkowanie bewacyzumabu i.v. 5 mg/kg co 2 tygodnie x 4 dawki) lub krwawieniami z nosa.

Dotąd nie opublikowano wyników pierwszego badania z randomizacją prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - BABH (NCT03227263), które ocenia skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu i.v. w porównaniu do placebo w leczeniu krwawień u pacjentów z chorobą Rendu-Oslera-Webera.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie systematycznym Rosenberga i wsp. najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było nadciśnienie, wstępujące u 17 (9%) pacjentów. Pięciu pacjentów (3%) zmarło w czasie, ale bez związku z leczeniem bewacyzumabem. W badaniu Vazqueza i wsp. u 4 chorych zaobserwowano trudne gojenie się ran, u 2 wystąpiło pogorszenie kontroli nadciśnienia tętniczego, a 4 osób astenia lub ból mięśni. Niedokrwienny udar mózgu wystąpił u jednego pacjenta, ale bez związku z bewacyzumabem. W grupie pacjentów z anemią stwierdzono dwa zgony.

W badaniu Buscariniego odnotowano 33 zdarzenia niepożądane (32 zdarzenia stopnia 1-3) u 28 pacjentów (41%), najczęściej bóle stawów u 9 (13%)

i nadciśnienie u 5 (7%) chorych, a także jeden zgon uznany za prawdopodobnie związany z terapią bewacyzumabem.

W badaniu Al-Samkariego i wsp. zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z bewacyzumabem wystąpiły u 36% pacjentów, najczęściej występowało nowo zdiagnozowane lub pogorszenie nadciśnienia (16%) i zmęczenie (9%), a 5 pacjentów (4%) przerwało leczenie bewacyzumabem z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast 3 pacjentów (2%) zaprzestało leczenia z powodu braku jego skuteczności.

W ChPL produktu leczniczego podano jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) poważne działania niepożądane następujące stany: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, obwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, osłabienie, zmęczenie.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Avastin, zatem nie przeprowadzono oceny relacji korzyści do ryzyka. Ekspert prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga ocenił, że korzyść przeważa nad ryzykiem związanym z działaniami niepożądanymi w tej sytuacji klinicznej.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt brutto 3 miesięcznej terapii wynosi ██████ zł i jest ██████ niż ten wyznaczony na podstawie obwieszczenia MZ. Obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, przede wszystkim z powodu zależności dawki od masy ciała pacjenta.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 27 pacjentów w Polsce (oszacowanie na podstawie danych eksperta) przez 3 miesiące wyniesie: ██████ zł brutto. Przy założeniu maksymalnej liczebności populacji, tj. 50 pacjentów, koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego mogą wynieść ██████ zł. Ponadto u niektórych pacjentów może być wymagane powtórzenie leczenia lub terapia podtrzymująca, co może zwiększyć koszt tej technologii.

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

Biorąc pod uwagę odnalezione dane z badań obserwacyjnych, w tym przeglądu systematycznego z 2019 roku oraz fakt, że w ocenianej populacji chorych zostały

*wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.*

**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.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.31.2020 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0)”. Data ukończenia: 22 kwietnia 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Registration 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:** Roche Registration GmbH.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 90/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym, 140 mg, we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0).*

#### Uzasadnienie

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

*Roczna śmiertelność u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym wynosi 1,2-3,8%, ryzyko zgonu z przyczyn sercowych 0,6-1,4%, a ryzyko zawału serca niezakończony zgonem – 0,6-2,7%. Rokowanie pogarszają:*

- *zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej,*
- *nasilenie dławicy piersiowej (w skali CCS),*
- *nieprawidłowości w EKG spoczynkowym,*
- *występowanie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego,*
- *upośledzenie czynności skurczowej lewej komory,*
- *znaczny obszar niedokrwienia uwidoczniony za pomocą nieinwazyjnych prób obciążeniowych.*

*Duże stężenie cholesterolu LDL pogarsza rokowanie w tej populacji pacjentów, zależność ta jest słabsza w zakresach stężeń poniżej 100 mg/dl. Brak doniesień naukowych wskazujących na korzyści z obniżenia do < 70mg/dl w tej populacji.*

*Zalecana docelowa wartość stężenia LDL-C dla tej grupy chorych (Wytyczne PTK Przewlekły zespół wieńcowy 2019) wynosi < 70mg/dl, lub zmniejszenie wyjściowej wartości LDL o  $\geq$  50%. Postępowanie pierwszego rzutu polega na zastosowaniu statyn w maksymalnej stosowanej dawce i ezetymibu. Inhibitory PCSK9, takie jak alirokumab i ewolokumab są uznane za skuteczne*



*i stanowią postępowanie drugiego rzutu. Wytyczne ESC PTK dla przewlekłego zespołu wieńcowego z 2019 roku formułują to następująco: „Wysoki koszt inhibitorów PCSK9, dla wielu systemów opieki zdrowotnej niemożliwy do udźwignięcia, oraz nieznany profil bezpieczeństwa w leczeniu długoterminowym ograniczają obecnie ich zastosowanie”.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Na podstawie przeglądu Mu 2020 można wnioskować, że leczenie zarówno alirokumabem, jak i ewolokumabem zmniejsza ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE, na który składają się: udar mózgu i konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej spowodowanej niedokrwieniem. Leczenie alirokumabem istotnie statystycznie zmniejszyło także ryzyko wystąpienia niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji (RR = 0,61; 95% CI: 0,41, 0,92; p = 0,017), natomiast leczenie ewolokumabem zmniejszyło ryzyko wystąpienia zawału serca (RR = 0,73; 95% CI: 0,65, 0,82). Ani ewolokumab, ani alirokumab nie zmniejszają ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ani zgonu z przyczyn sercowych, najważniejszych klinicznych punktów końcowych.*

#### Bezpieczeństwo stosowania

*Akceptowalne, nieliczne zdarzenia niepożądane wynikają z podskórnej drogi podania.*

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

*Duża.*

#### Konkurencyjność cenowa

*Koszty terapii komparatorem alirokumabem wnioskowanej populacji są wyższe i wynoszą 2,7 mln PLN zgodnie z danymi z Obwieszczenia MZ.*

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

*Liczebność populacji docelowej określono na 366 chorych, przy tym założeniu koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Repatha wynosi 2,5 mln PLN, w przypadku kosztu ewolokumabu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ.*

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

*Alirokumab - drugi równie skuteczny inhibitor PCSK9.*



**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.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.32.2020 „Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0)”. Data ukończenia: 23.04.2020.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 91/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 500 mg, we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9).*

#### Uzasadnienie

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

*Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA, ang. autoimmune hemolytic anemia) to choroba, której podłożem jest produkcja przeciwciał skierowanych do własnych krwinek czerwonych chorego, powodujących skrócenie ich czasu przeżycia. AIHA może mieć charakter idiopatyczny lub wtórny i być wywołana przez przeciwciała typu ciepłego i/lub zimnego. Częstość jej występowania oceniana jest na 1-3 przypadków/100 000 populacji/rok. Częstość występowania typu mieszanego (z autoprzeciwciałami ciepłymi i zimnymi) stanowi 2-8% wszystkich AIHA. Śmiertelność w AIHA (u osób dorosłych) może sięgać 11%.*

*Produkt leczniczy MabThera w 2019 r. i 2020 r. był przedmiotem oceny Agencji w następujących wskazaniach zbliżonych do zleconego:*

- niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej w ramach RDTL za zasadne [OPA 107/2019, ORP 387/2019, AOTMiT BIP 265/2019];*
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej w ramach RDTL za zasadne [OPA 14/2020, ORP 27/2020, AOTMiT BIP 8/2020].*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt MabThera (rytuksymab, RTX) stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

- Chłoniaki nieziarnicze;
- Przewlekła białaczka limfocytowa;
- Reumatoidalne zapalenie stawów;
- Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń;
- Pęcherzyca zwykła.

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono jedną publikację stanowiącą przegląd systematyczny (Rodrigo 2015) oraz pięć publikacji z opisami przypadków (Conrado 2017, Gupta 2011, Win 2007, Webster 2004, Morselli 2002) we wnioskowanym wskazaniu. Raportowany w przeglądzie systematycznym Rodrigo 2015 czas trwania remisji choroby u pacjentów z odpowiedzią wynosił od 7 miesięcy do 2 lat. W pozostałych opisach przypadków nie raportowano czasu trwania remisji choroby, jedna pacjentka zmarła (Win 2007), w publikacji Webster 2004 czas stabilizacji choroby u pacjenta wynosił 9 miesięcy, po czym podano trzeci cykl terapii RTX (pacjent pozostawał stabilny, Hb 9,0 g/dl).

### Bezpieczeństwo stosowania

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

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

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Ten sam koszt ustalony na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 29,11 tys. PLN.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej. Oprócz wnioskowanego leku zidentyfikowano następujące zarejestrowane w Polsce produkty lecznicze zawierające

rytuksymab: Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo i Truxima. Aktualnie na liście refundacyjnej znajdują się produkty lecznicze Blitzima, MabThera i Riximyo.

Jednomiesięczna terapia lekami generycznymi Blitzima i Riximyo jest odpowiednio o około [REDAKTOWANE] niż koszt terapii produktu MabThera podany we wniosku RDTL.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 1 pacjenta przez 1 miesiąc według danych ze zlecenia MZ wyniesie: [REDAKTOWANE] PLN brutto, natomiast 49 pacjentów (liczba ustalona wg danych epidemiologicznych) [REDAKTOWANE] PLN brutto. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te wyniosą: 29,11 tys. PLN brutto za 1 pacjenta i 1,42 mln PLN brutto za 49 pacjentów. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny (w tym RSS).

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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, poprzednie opracowania Agencji dot. zbliżonych wskazań (MabThera OT.422.3.2020, MabThera OT.422.98.2019) oraz fakt, że w ocenianej populacji zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

**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.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.28.2020 „MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9)”. Data ukończenia: 22.04.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Registration 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:** Roche Registration GmbH.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 92/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: chłoniak limfoblastyczny  
T-komórkowy (ICD-10: C83.5)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane, we wskazaniu: chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10: C83.5).*

*Rada Przejrzystości sugeruje, aby chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy traktować analogicznie do ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej i włączyć pacjentów z tym rozpoznaniem do istniejących programów lekowych.*

#### Uzasadnienie

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

*Ekspert kliniczny wskazał, że skutkami następstw ocenianego wskazania są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz niezdolność do pracy. W uzasadnieniu wskazał, że nieopanowana choroba prowadzi w krótkim czasie do śmierci.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Wszystkie odnalezione badania dotyczą ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T. Podkreślić należy, że stanowisko przedstawione w wytycznych PTOK 2013, dotyczące konieczności traktowania LBL i ALL jako tej samej jednostki chorobowej, pokrywa się z wytycznymi międzynarodowymi i opinią ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego, który zaznacza, że: „T-LBL jest jednostką chorobową bardzo podobną do T-ALL (ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T), zatem powinna być kodowana jako C91.0, a nie C83.5 w klasyfikacji ICD-10”.*

*Nieliczne dowody skuteczności wenetoklaksu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T, pochodzą z 1 publikacji opisującej serie przypadków oraz 6 publikacji opisujących pojedyncze przypadki.*



### Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnotowano żadnej śmierci w 30 dni po rozpoczęciu terapii zawierającej wenetoklaks, a wszystkie ze zgonów ogółem związane były z progresją choroby. Podczas okresu zwiększania dawki wenetoklaksu do dawki docelowej nie odnotowano żadnego istotnego klinicznie zespołu rozpadu guza. Głównym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym podczas leczenia były przedłużające się cytopenie.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił pozytywnie, a dokładnie: „Nie wiadomo w jakim wieku jest pacjent i nie wiadomo, czy potencjalnie może się kwalifikować do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, nie można więc ocenić wszystkich elementów mających wpływ na rokowanie i ew. podejście terapeutyczne. Ryzyko związane ze stosowaniem wenetoklaksu należy ocenić jako znikome, więc jakakolwiek ew. odpowiedź na to leczenie będzie korzyścią dla pacjenta w tej bardzo złej sytuacji”.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

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

Ekspert kliniczny, wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie od 5 do 10 pacjentów rocznie.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania 3-miesięcznej terapii ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów wyniesie ██████████ zł, a u 10 pacjentów wyniesie ██████████ zł. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

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

Wytyczne NCCN (2020), ESMO (2016) i Pan-London Haemato-Oncology 2020 rekomendują w przypadku nawrotowej/opornej postaci T-ALL i T-LBL stosowanie schematów opartych na zastosowaniu fludarabiny w skojarzeniu z innymi lekami, tj.: schemat FLAG-IDA i FLAM. Drugim najczęściej rekomendowanym lekiem jest nelarabina sama lub w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem oraz terapia

*hyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon naprzemiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny) (rekomendacja NCCN (2020), PALG (2018) i Pan-London Haemato-Oncology (2018)).*

*Ekspert kliniczny wskazał, że obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu stosowane są:*

*„Podobnie jak w przypadku T-ALL, nie ma skutecznego leczenia choroby nawrotowej, przeżycie wynosi <7%. Odpowiedź na konwencjonalną chemioterapię typu FLAG (fludarabina, cytarabina, G-CSF) +/- idarubicyna wynosi 30-40%, a mediana OS ok. 6 m-cy u pacjentów, którzy odpowiedzieli.*

*Nelarabina jest wskazana specjalnie dla tej grupy chorych”.*

*Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych oraz dotychczasowy przebieg leczenia pacjenta (pacjent przeszedł już 3 linie leczenia rekomendowanego przez wytyczne, w tym leczenie m.in. nelarbiną, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.*

#### **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.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.30.2020 „Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10: C83.5)”. Data ukończenia: 23.04.2020 r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AbbVie Polska Sp. z o. o.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie Polska Sp. z o. o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 93/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby.*

#### **Uzasadnienie**

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

*W Europie w 2012 r. szacowany wskaźnik zapadalności na raka wątrobowokomórkowego (HCC) wynosił odpowiednio 10,0 u mężczyzn i 3,3 u kobiet na 100 000, natomiast szacowany wskaźnik śmiertelności wynosił odpowiednio 9,1 i 3,3 na 100 000 mężczyzn i kobiet. Przeszczepienie wątroby stanowi radykalną metodę leczenia chorych z rozpoznaniem HCC w marskiej wątrobie.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*W retrospektywnym badaniu Iavarone 2019 obserwowano 28 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym po transplantacji wątroby, u których doszło do progresji po terapii sorafenibem. Mediana okresu obserwacji od rozpoczęcia terapii regorafenibem do ostatniej wizyty lub zgonu wynosiła 8,9 mies. (zakres: 1,5-24,0). W tym czasie zmarło 14 pacjentów, a główną przyczyną była progresja guza. Spośród żyjących 8 nadal stosowało regorafenib, natomiast u 6 osób najlepsze leczenie podtrzymujące. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 12,9 mies. od momentu rozpoczęcia terapii regorafenibem. Skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia 1- lub 2-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio: 55% i 37%. Przeżycie po progresji u pacjentów leczonych regorafenibem wyniosło 8,8 mies.*

##### Bezpieczeństwo stosowania

*Podczas terapii wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Do najczęściej raportowanych należały: zmęczenie (75%*



pacjentów), utrata masy ciała (54%) oraz reakcje dermatologiczne (50%). Ciężkie AE (stopnia  $\geq 3$ .) stwierdzono u 43% pacjentów. U 4 pacjentów stwierdzono zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w osoczu, natomiast u 5 osób, zaobserwowano wzrost stężenia leków immunosupresyjnych w osoczu w pierwszych 15 dniach terapii REG.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Dla ocenianego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Natomiast, EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność regorafenibu we wskazaniu rejestracyjnym (rak wątrobowokomórkowy u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem) – uznano, że relacja korzyści do ryzyka jest pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Stivarga nie znajduje się na aktualnym wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r.). W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

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

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia, natomiast wydatki płatnika publicznego znajdą się w przedziale ■■ tys.

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne: polskie z 2015 r. (PTG 2015) oraz dwie ogólnoeuropejskie z 2018 r. (ESMO 2018 i EASL 2018). W żadnej z rekomendacji nie odnaleziono zaleceń odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego wniosku (rak wątrobowokomórkowy, stan po przeszczepie wątroby oraz po terapii farmakologicznej sorafenibem). Zalecenia odnoszące się pośrednio do populacji docelowej znajdowały się jedynie w rekomendacji klinicznej ESMO 2018.

**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.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.38.2020 „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) u pacjenta po procedurze transplantacji wątroby”. Data ukończenia: 24 kwietnia 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bayer AG.*

***Zakres wyłączenia jawności:*** dane objęte oświadczeniem Bayer AG 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:*** Bayer AG.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 30/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Vitrakvi (larotrectinibum) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrątkomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrątkomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, pod warunkiem stosowania go u pacjentów w dobrym stanie klinicznym (0-2 w skali ECOG), z guzem, który wykazuje fuzję genu NTRK, jeśli nie jest możliwe radykalne leczenie chirurgiczne lub nie przyniosło ono zadowalających efektów, oraz braku możliwości udziału pacjenta w toczących się badaniach klinicznych nad inhibitorami NTRK.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Desmoplastyczny guz drobnookrątkomórkowy to agresywny rak tkanek miękkich, który zwykle powstaje w surowiczych wyścielanych powierzchniach otrzewnej brzusznej lub miednicznej, zajmując otrzewną i węzły chłonne oraz rozprzestrzeniając się hematogenicznie, szczególnie do wątroby. Rokowanie jest złe. Mediana całkowitego przeżycia wynosi 17 miesięcy, a mniej niż 20% pacjentów żyje dłużej niż 5 lat po diagnozie.*

*DSRCT jest bardzo rzadką chorobą. Na całym świecie od pierwszego opisu w 1989 r. odnotowano zaledwie kilkaset przypadków. Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej szacuje, że w Polsce jest około 5 pacjentów z ocenianym wskazaniem, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 2-3.*

*Produkt leczniczy Vitrakvi został warunkowo dopuszczony do obrotu przez EMA w dniu 19.09.2019 r. Lek jest wskazany w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), a także są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić obecność fuzji genu NTRK w próbce guza zwalidowanym testem.*



*Jak dotąd nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianej technologii medycznej, nie była ona też dotąd przedmiotem oceny AOTMiT.*

#### Dowody naukowe

*W związku z brakiem odnalezionych dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy w postaci rozsianej, w analizie przedstawiono dowody dotyczące szerszej populacji, zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. pacjentów z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK. Do analizy włączono 3 jednoramienne badania kliniczne w toku. Ich jakość można uznać za wysoką.*

*Najnowsza publikacja przedstawiająca wyniki tych badań to Hong 2020. Spośród 153 ocenianych pacjentów odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 121 (ORR = 79%), w tym u 73% dorosłych i 92% dzieci. Całkowitą odpowiedź miało 16% pacjentów, a częściową – 63%. U 12% pacjentów odnotowano stabilizację choroby, u 6% zaobserwowano progresję, a u 3% odpowiedź nie została określona ze względu na wycofanie z badania z powodu pogorszenia stanu przed wstępną oceną odpowiedzi. W populacji ogólnej medianę przeżycia całkowitego oszacowano na 44,4 mies. (95% CI: 36,5; NE), a oszacowany odsetek 12 miesięcznego przeżycia to 88% (95% CI: 83; 94). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 28,3 mies. (95% CI: 22,1; NE). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia to zwiększenie poziomu ALT (3%), anemia (2%) oraz zmniejszona liczba neutrofilii (2%). Nie wystąpiły żadne zgony związane z leczeniem.*

*W analizie łącznej badań uwzględniono 36 pacjentów (23%) z innymi mięsakami tkanek miękkich (mogą to być również pacjenci z ocenianym wskazaniem). W tej grupie odpowiedź na leczenie odnotowano u 29 na 36 (ORR = 81%), a mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta.*

*Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do populacji szerszej niż oceniana, tzn. dotyczą wszystkich typów mięsaków tkanki miękkiej. Najnowsze rekomendacje amerykańskie (NCCN 2020) wymieniają larotrekty nib wśród leków stosowanych w monoterapii MTM z fuzją genu NTRK.*

#### Problem ekonomiczny

*Analitycy AOTMiT oszacowali, że roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniesie około 1,16 mln zł. Konsultant Krajowy ocenia, że wnioskowana technologia mogłaby być stosowana u połowy wskazanej przez niego populacji.*

#### Główne argumenty decyzji

*Zgodnie z ChPL Vitrakvi: „Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego VITRAKVI należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono*

*korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”.*

*W świetle opinii Konsultanta Krajowego DSRCT ma niezwykle agresywny przebieg naturalny, a przy tym często nie ma możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego, zaś konwencjonalne leki cytotoksyczne mają ograniczoną skuteczność. Stosowanie larotrektynybu jest uzasadnione jedynie u chorych na mięsaki z fuzją genu NTRK. Leczenie dotyczy zatem ściśle zdefiniowanej genetycznie i niezwykle małej liczebno populacji. W ocenie Konsultanta jest to postępowanie wartościowe.*

*W przeprowadzonych dotąd badaniach większość pacjentów (86%) miało stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, a więc wnioskowanie o skuteczności ocenianego leku w populacji z cięższym stanem klinicznym jest ograniczone.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w zw. 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 2020 r., poz. 357), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.5.2020 „Vitrakvi (larotrektynyb) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnokrążłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej”.  
Data ukończenia: 23.04.2020 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
nr 94/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku  
w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań  
przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz  
warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki  
próchnicy zębów u dzieci i młodzieży

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie w ramach programów polityki zdrowotnej:*

1. *Edukacja;*
2. *Profilaktyka;*
3. *Fluoryzacja;*
4. *Lakowanie;*
5. *Lakierowanie;*

*pod następującymi warunkami:*

1. *Przygotowania skoordynowanego planu interprofesjonalnej opieki;*
2. *Prowadzenia szkoleń dla personelu prowadzącego interwencje edukacyjne, w oparciu o przewodniki do opieki i celem zachowania spójności przekazywanych informacji.*

*Jednocześnie Rada wyraża pozytywną opinię o modelowym rozwiązaniu pn. „Program Profilaktyki Próchnicy u Dzieci i Młodzieży” i sugeruje rozważenie stosowania go przez jednostki samorządu terytorialnego.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem zdrowotny

*Choroba próchnicowa zębów jest wynikiem oddziaływania wielu powiązanych ze sobą czynników. Należą do nich: bakterie próchnicotwórcze, węglowodany oraz podatne na próchnicę twarde tkanki zęba. Istotną rolę odgrywa zależność między czasem oddziaływania tych czynników, a śliną. W szczególności dotyczy to jej zdolności buforujących i przeciwbakteryjnych. W efekcie dochodzi do wytworzenia specyficznego środowiska jamy ustnej. Jest to istotny element*



w procesie rozpatrywania ryzyka wystąpienia próchnicy. Podatność powierzchni zgryzowej zębów na próchnicę jest częściowo uwarunkowana ich budową anatomiczną. Specyficzny proces tworzenia szkliwa związany z czynnością ameloblastów na przeciwległych stronach bruzd sprawia, iż grubość szkliwa zmniejsza się od powierzchni zgryzowej w kierunku podstawy bruzdy. W efekcie jej głębokość może wynosić zaledwie 1 mm (Kawalec 2008).

#### Rekomendowane i nierekomendowane technologie medyczne, działania, warunki realizacji

1. Interwencje edukacyjne w zakresie czynników ryzyka, właściwych technik higieny jamy ustnej, skutków zdrowotnych nieleczonej próchnicy oraz konieczności regularnych kontroli stanu uzębienia.
2. Badania kontrolne w celu oceny indywidualnego ryzyka wystąpienia próchnicy.
3. Prowadzenie u dzieci i młodzieży lakierowania zębów.
4. Lakowanie lub wypełnienie ubytków fluoryzacji w środowiskach szkolnych.
5. Stosowanie past, żelów i płukanek w domowym.

#### Dowody naukowe

Działaniami edukacyjnymi powinni zostać objęci również rodzice dzieci. Należy ich zaznajomić z poprawnymi technikami higieny jamy ustnej oraz poinformować o konieczności sprawowania kontroli nad myciem zębów, szczególnie przez młodsze dzieci (ACFF 2019, PTSD 2015, AAPD 2018, EAPD 2016, RACGP 2016, FDI 2016, NICE 2015, NICE 2014, SIGN 2014, HPDG 2013).

Istnieje potrzeba prowadzenia edukacji zdrowotnej w zakresie czynników ryzyka, właściwych technik higieny jamy ustnej, skutków zdrowotnych nieleczonej próchnicy oraz konieczności regularnych kontroli stanu uzębienia (ACFF 2019, AAPD 2019a, AAPD 2019b, AAPD 2018a, AAPD 2018b, AAPD 2017a, AAPD 2017b, EPAD 2016, RACGP 2016, FDI 2016, WHO 2016, PTSD 2015, NICE 2015, ADA 2015, ADA 2014, NICE 2014, IOHSGI 2012).

Podkreśla się potrzebę przeprowadzenia badania kontrolnego w celu oceny indywidualnego ryzyka wystąpienia próchnicy. Zaleca się także, aby w ramach badania przeprowadzić wywiad w celu identyfikacji osób prezentujących zachowania zwiększające ryzyko wystąpienia próchnicy, szczególnie u dzieci (ACFF 2019, PTSD 2015, AAPD 2019a, AAPD 2019b, AAPD 2018a, AAPD 2017a, EAPD 2016, RACGP 2016, FDI 2016, WHO 2016, ADA 2015, NICE 2014, SIGN 2014, DHHS 2012, IOHSGI 2012)

Zaleca się prowadzenie u dzieci i młodzieży lakierowania zębów z użyciem m.in. diaminofluorku srebra (ACCF 2019, PTSD 2015, AAPD 2018b, AAPD/ADA 2016, ADA 2015, NICE 2014, SIGN 2014, USPSTF 2014, ADA 2013). Lakierowanie

powinno być wykonane przynajmniej dwukrotnie w ciągu roku, a w przypadku osób ze stwierdzonym wysokim ryzykiem wystąpienia próchnicy przynajmniej 4 razy w roku (ACCF 2019, PTSD 2015, NICE 2014, SIGN 2014, ADA 2013).

Zaleca się wykonywanie lakowania lub wypełnienia ubytków w zębach u dzieci i młodzieży. Lakowanie powinno być prowadzone wraz z lakierowaniem powierzchni zębów w celu ograniczenia rozwoju próchnicy i/lub zapobiegania jej ewentualnemu pojawieniu się (ACFF 2019, AAPD/ADA 2106, EAPD 2016, FDI 2016, SIGN 2014).

Zaleca się prowadzenie fluoryzacji w środowiskach szkolnych. W ramach tych działań należy także dokonać identyfikacji osób, u których obecny jest deficyt fluoru. Fluoryzacja może być wykonana m.in. poprzez fluoryzację mleka, wody pitnej lub suplementację (ACFF 2019, RACGP 2016, FDI 2016, WHO 2016, ADA 2015, NICE 2014).

Rekomenduje się stosowanie past, żelów i płukanek w domowym użyciu jako istotnego warunku profilaktyki próchnicy u dzieci i młodzieży, w szczególności u dzieci poniżej 3 roku życia ze względu na ograniczone możliwości w zakresie stosowania innych środków profilaktyki próchnicy. Przy czym korzystanie przez dzieci z ww. technologii, jak i proces szczotkowania (przynajmniej 2 razy dziennie) powinien odbywać się pod kontrolą rodziców (ACFF 2019, PTSD 2015, AAPD 2018b, AAPD 2018a, CPS 2016, RACGP 2016, FDI 2016, WHO 2016, ADA 2015, ADA 2014, NICE 2014, SIGN 2014, ADA 2013).

#### Opcjonalne technologie medyczne

W programie należy przewidzieć szkolenie personelu, które musi odnosić się również do barier na jakie pracownicy medyczni udzielający wsparcia oraz porad mogą natrafić, odnosi się to przede wszystkim do obaw dot. skuteczności interwencji, otwartości danych osób oraz ich zdolności do zmian, a także wpływu porad na relacje z pacjentami (NICE 2015a).

#### Wskaźniki monitorowania i ewaluacji

- Odsetek dzieci z obecną próchnicą i bez próchnicy,
- Ocena intensywności próchnicy PUW/puw,
- Liczba dzieci u których dokonano oceny ryzyka próchnicy,
- Liczba dzieci u których przeprowadzono zabieg profilaktyczny,
- Liczba dzieci biorących udział w przeprowadzonych grupowych zajęciach edukacyjnych,
- Liczba dzieci, u których konieczne było udzielenie indywidualnych porad i zaleceń higienicznych podczas pierwszej i ostatniej wizyty,
- Wzrost wiedzy rodziców i dzieci dotyczącej czynników ryzyka próchnicy,

- *Liczba przygotowanych planów opieki i ich efektywność.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48aa ust. 1, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów nr: OT.423.8.2019 „Profilaktyka próchnicy zębów u dzieci i młodzieży”, Warszawa, kwiecień 2020.