



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.28.2020.LA

Protokół nr 26/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 29 czerwca 2020 roku
w formie wideokonferencji

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:10

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

1. Anna Cieślik
2. Dariusz Jarnutowski
3. Dorota Kilańska
4. Adam Maciejczyk
5. Tomasz Młynarski
6. Rafał Niżankowski
7. Tomasz Pasierski
8. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
9. Janusz Szyndler
10. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.9 – „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” i wpływu na budżet płatnika publicznego.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności uwspólnienia treści wskazań dla inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu, palbocyklibu lub rybocyklibu) w terapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9 – „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.
4. Przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności zmiany dostępności do jednorazowych urologicznych cewników hydrofilowych w systemie ochrony zdrowia w Polsce.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen LGG Complete we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia.



7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej.
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia, po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem.
10. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności uchylecia decyzji refundacyjnej podskórnego trastuzumabu i rytuksymabu.
11. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „Profilaktyki i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów” wraz z odniesieniem do modelowego rozwiązania pn. „Profilaktyka i wczesne wykrywanie reumatoidalnego zapalenia stawów”.
12. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Program profilaktyki nowotworów skóry ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka złośliwego dla mieszkańców województwa łódzkiego”.
13. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego: „Program polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyki zachorowań w populacji osób bezdomnych przebywających w noclegowniach i schroniskach dofinansowywanych przez m.st. Warszawę na lata 2020-2021”.
14. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.9 – „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, a propozycję opinii Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji uczestniczyli: Piotr Szymański, Adam Maciejczyk, Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie zasadności uwspólnienia treści wskazań dla inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu, palbocyklibu lub rybocyklibu) w ramach programu lekowego B.9 – „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, a propozycję opinii Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

Wobec braku głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych, Tomasz Pasierski był nieobecny podczas głosowania) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji streścił informacje z raportu dla zmiany dostępności do jednorazowych urologicznych cewników hydrofilowych.

W tym miejscu posiedzenie opuścił Adam Maciejczyk.

W dalszej kolejności stanowisko przedstawił ekspert w dziedzinie urologii dziecięcej oraz przedstawiciel pacjentów, po czym propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

W dyskusji głos zabrał Tomasz Młynarski i Piotr Szymański, a przy formułowaniu opinii Piotr Szymański i Rafał Niżankowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji streścił informacje z raportu dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen LGG Complete we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego, a propozycje stanowisk Rady przedstawiła Anna Cieślik.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowania, w wyniku którego Rada:

- 1) jednogłośnie (9 głosów „za”, Artur Zaczyński był nieobecny podczas głosowania) uchwaliła pozytywne stanowisko dla Nutramigen 1 LGG Complete (załącznik nr 4 do protokołu);
- 2) jednogłośnie (9 głosów „za”, Artur Zaczyński był nieobecny podczas głosowania) uchwaliła pozytywne stanowisko dla Nutramigen 2 LGG Complete (załącznik nr 5 do protokołu);
- 3) jednogłośnie (9 głosów „za”, Artur Zaczyński był nieobecny podczas głosowania) uchwaliła pozytywne stanowisko dla Nutramigen 3 LGG Complete (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dla leku Xtandi (RDTL) w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W ramach dyskusji, w której uczestniczyli: Piotr Szymański i Tomasz Pasierski sformułowano finalną wersję opinii Rady.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dla leku Keytruda (RDTL) w gruczolowym raku płuca, po czym propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W ramach dyskusji, w której uczestniczyli Tomasz Pasierski i Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dla leku Opdivo (RDTL) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego, po czym propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

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

Ad 9. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dla leku Afinitor (RDTL) w nowotworze złośliwym nerki.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski, Piotr Szymański i Rafał Niżankowski, po czym propozycję opinii Rady przedstawił Dariusz Jarnutowski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 10. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dla zasadności uchylenia decyzji refundacyjnej podskórnego trastuzumabu i rytuksymabu.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler, Anna Cieślik, Piotr Szymański, po czym propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W ramach dyskusji, w której uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski oraz Anna Cieślik sformułowano finalną wersję opinii Rady.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 11. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „Profilaktyki i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów”.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Dorota Kilańska, Janusz Szyndler, Piotr Szymański, po czym propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W ramach dyskusji, w której uczestniczyli: Dorota Kilańska, Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski oraz Janusz Szyndler, sformułowano finalną wersję opinii Rady.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (8 osób obecnych, Artur Zaczyński był nieobecny podczas głosowania) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

W tym miejscu posiedzenie opuściła Dorota Kilańska.

Ad 12. Analityk Agencji podsumował informacje o projekcie programu województwa łódzkiego, współfinansowanego przez UE w ramach EFS z zakresu profilaktyki nowotworów skóry ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka złośliwego, a propozycję opinii Rady przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (7 osób obecnych, Artur Zaczyński był nieobecny podczas głosowania) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

Ad 13. Analityk Agencji podsumował informacje o projekcie programu m. st. Warszawy z zakresu szczepień przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyki zachorowań w populacji osób bezdomnych

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Piotr Szymański, po czym propozycję opinii Rady przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku innych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 14 do protokołu).

Ad 14. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 15:54.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 153/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.9 – „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” oraz odniesienia się w niniejszej opinii do oceny populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.9, jak również zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z realizacją zmodyfikowanego programu lekowego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem uwzględnienia zaproponowanych poniżej zmian w zapisach programu oraz ujednoczenia zapisów dotyczących zasad stosowania inhibitorów CDK 4/6.

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.). Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. W ramach programu lekowego B.9 stosowane są leki trastuzumab, pertuzumab, lapatynib, trastuzumab emtanzyna, palbocycyklid, rybocycyklid. Proponowane zmiany odnoszą się do całej treści obecnego programu lekowego - przede wszystkim zrezygnowano z podziału na technologie lekowe, w zamian za podział na rodzaje leczenia poszczególnych typów raka piersi.

Zmiany w programie lekowym:

Najważniejsze zmiany obecnego programu lekowego:

Leczenie wczesnego HER2-dodatniego raka piersi

Kryteria kwalifikacji

- Rada uznaje za zasadne wprowadzenie kryterium zmniejszenia średnicy guza z 10 mm do 5 mm. Jest to zgodne z wytycznymi klinicznymi, które dopuszczają stosowanie trastuzumabu w takiej populacji, jednak z zastrzeżeniem zachowania ostrożności w doborze tej terapii. - Zdaniem Rady należy podkreślić, że , poza leczeniem podtrzymującym po wcześniejszym skojarzeniu*



z lekiem cytotoksycznym, trastuzumab nie powinien być stosowany samodzielnie.

- Rada uznaje za częściowo zasadne złagodzenie kryteriów dotyczących chorób współistniejących, polegające na pozostawieniu oceny lekarzowi. Należy dodatkowo pozostawić ograniczenia wynikające z zapisów w CHPL. (np. należy ograniczyć możliwości zastosowania Programu Lekowego w niewydolności serca w III i IV klasie NYHA.
- Zdaniem Rady należy dodatkowo wprowadzić zapis, że w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów złośliwych, dopuszcza się leczenie w ramach programu, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję. W wybranych sytuacjach klinicznych włączenie do programu jest możliwe po uzyskaniu zgody konsultanta regionalnego.

Kryteria wyłączenia z programu

Wprowadzenie kryteriów skali RECIST 1.1 do stwierdzenia progresji choroby.

W opinii Rady zasadne są uwagi ekspertów, która zwróciła uwagę, że kryteria RECIST niejednokrotnie nie przystają do codziennej praktyki i nie powinny być jednoznacznym kryterium decyzji o wyłączeniu z programu. Nie można bowiem wykluczyć sytuacji, kiedy lekarz stwierdza kliniczną progresję, która jednak nie jest potwierdzona w badaniach obrazowych i wg kryteriów RECIST, co może utrudniać podjęcie decyzji o zaprzestaniu leczenia i dobre udokumentowanie tej decyzji w historii choroby pacjenta.

Rada proponuje zmodyfikować istniejący zapis i uzupełnić istniejący zapis „progresja choroby nowotworowej” o rozszerzenie: „i/lub istotnego pogorszenie stanu ogólnego, bezpośrednio związane z progresją choroby nowotworowej.”

Dawkowanie

Szczegółowy opis sposobu dawkowania leków, które na chwilę obecną jest w pełni zgodne z ChPL.

RP proponuje następującą modyfikację zapisu: Dawkowanie substancji czynnych z programu oraz innych leków stosowane w leczeniu skojarzonym zgodnie ChPL i/lub standardów leczenia i/lub krajowych i międzynarodowych. Taki zapis umożliwi uwzględnienie możliwości redukcji dawek leków, które w pewnych sytuacjach klinicznych są zasadne.

Badania przy monitorowaniu leczenia

Zdaniem Rady zapis w nowym Programie Lekowym dotyczący stosowania co 6 tygodni badania „USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie...” powinien zastąpić zapis o konieczności wykonywania USG piersi co najmniej co 12 tygodni lub co 4 cykle).

Leczenie przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi

Kryteria kwalifikacji

- Rada uznaje za zasadne umożliwienie włączenia leczenia trastuzumabem w połączeniu z pertuzumabem u pacjentek z wyjściowym stanem sprawności według kryteriów WHO równym 2.
- Złagodzenie kryteriów dotyczących chorób współistniejących pozostawiając ocenę lekarzowi, co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi i umożliwia zindywidualizowanie leczenia.
- Umożliwienie leczenia pacjentkom chorującym w przeszłości na nowotwór, co może wpłynąć na wzrost liczby pacjentek włączanych do programu. Zdaniem Rady należy wprowadzić zapis, że w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów złośliwych, dopuszcza się leczenie w ramach programu, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję, przy czym w wybranych sytuacjach klinicznych włączenie do programu jest możliwe po uzyskaniu zgody konsultanta regionalnego.
- W opinii Rady w tej grupie pacjentów również zasadne są uwagi dotyczące niejednoznaczności oceny progresji choroby za pomocą kryteriów RECIST. RP proponuje zmodyfikować istniejący zapis i rozszerzyć istniejący zapisu „progresja choroby nowotworowej” o rozszerzenie: „i/lub istotnego pogorszenie stanu ogólnego, bezpośrednio związane z progresją choroby nowotworowej (nie dotyczy np. pogorszenia stanu ogólnego związanego ze złamaniami patologicznymi wcześniej istniejących przerzutów do kości)
- Proponowany program lekowy nie przewiduje podpunktu z kryteriami uniemożliwiającymi włączenie do programu. Nie oznacza to jednak brak takich kryteriów. Program został znacznie uporządkowany i kryteria uniemożliwiające włączenie znalazły się w proponowanych zapisach m.in. w kryteriach włączenia (zapisane jako „odwrotność”), dawkowaniu, czy też w kryteriach wyłączenia. Zdaniem RP należy w zapisach programu podkreślić, że niezależnie od kryteriów PL obowiązuje kryteria zawarte ChPL.

Dawkowanie

Rada zaleca wprowadzenie możliwości zmniejszenia dawki leków, określając ich maksymalną wartość dobową. Zgodnie z opinią eksperta (Prof. Radeckiej) Rada proponuje zmianę w zapisach programu w zakresie sposobu dawkowania leków. W przypadku docetakselu proponuje wykreślić sformułowanie: „(w każdym cyklu)”. To sformułowanie wyklucza bowiem możliwość zastosowania dawki 60mg/m², która bywa stosowana, ale także jest dopuszczona dalszym zapisem o możliwym zmniejszeniu dawki. W przypadku trastuzumabu emtanzyny: wzorem zapisów wcześniejszych o innych lekach proponuję dodać słowo „maksymalna”.

Badania przy kwalifikacji i monitorowanie leczenia

- *Zdaniem Rady nie ma konieczności wprowadzania zapisu, że przy stosowaniu trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni konieczne jest przed każdym podaniem cytostatyku badania morfologii krwi. Zgodnie z intencją zmian wprowadzanych w programie tego typu zalecenia powinny pozostać w gestii lekarza prowadzącego.*
- *Zdaniem Rady zapis dotyczący monitorowania leczenia i realizacji badań wykonywanych nie rzadziej niż co 3 miesiące powinien dodatkowo zawierać informację, że dobór tych badań powinien zawsze zależeć od wskazań klinicznych (ze szczególnym uwzględnieniem scyntygrafii kości). Nie powinno się rutynowo zalecać wykonywanie co 3 miesiące wszystkich badań i konsekwentnie pozostawiać ten zakres decyzji specjalście.*

Leczenie przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi

Kryteria kwalifikacji

- *Zdaniem Rady dopuszczenie stosowania inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w I linii oraz w skojarzeniu z fulwestranem w II linii budzi wątpliwości. Nie jest też do końca jasne dlaczego leczenie w skojarzeniu z fulwestranem jest dopuszczalne wyłącznie w ramach II linii leczenia, gdyż biorąc pod uwagę najnowsze wytyczne zalecany jest on w I. linii leczenia.*
- *Rada uznaje za zasadne, zgodnie z sugestią eksperta, zastąpienie niejasnego zapisu „Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii paliatywnej chemioterapii (przed lub hormonoterapii I rzutu)” zapisem: „Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii paliatywnej chemioterapii lub hormonoterapii stosowanej z powodu progresji choroby”. Istotą zmiany jest wyeliminowanie sytuacji, w której, wcześniej zastosowana hormonoterapia wykluczała możliwość zastosowanie inhibitorów CDK4/6.*

Umożliwienie leczenia pacjentów chorujących w przeszłości na nowotwór, co może wpłynąć na wzrost liczby pacjentek włączanych do programu

Zdaniem Rady należy wprowadzić zapis, że w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów złośliwych, dopuszcza się leczenie w ramach programu, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję, przy czym w wybranych sytuacjach klinicznych włączenie do programu jest możliwe po uzyskaniu zgody konsultanta regionalnego.

Kryteria wyłączenia z programu

W opinii Rady w tej grupie pacjentów również zasadne są uwagi dotyczące niejednoznaczności oceny progresji choroby za pomocą kryteriów RECIST. Rada proponuje zmodyfikować istniejący zapis i rozszerzyć istniejący zapisu

„progresja choroby nowotworowej” o rozszerzenie: „i/lub istotnego pogorszenie stanu ogólnego, bezpośrednio związane z progresją choroby nowotworowej (nie dotyczy np. pogorszenia stanu ogólnego związanego ze złamaniami patologicznymi wcześniej istniejących przerzutów do kości).

Dawkowanie

Nowy program szczegółowo opisuje sposób dawkowania leków, które na chwilę obecną jest w pełni zgodne z ChPL, jednak wprowadzenie zmian dawkowania poszczególnych substancji czynnych w ich ChPL wymusi konieczność wprowadzania kolejnych zmian w treści programu lekowego. Rada proponuje, aby wprowadzić zapis o konieczności dawkowania leków zgodnie z CHPL lub wycofania szczegółowego opisu dawkowania

Wpływ proponowanych zmian na budżet płatnika publicznego

Eksperci kliniczni wskazali, że spośród zaproponowanych zmian w programie lekowym B.9 „Leczenie raka piersi”, wpływ na wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do leczenia w programie mogą mieć: zmiana wielkości guza (>5 mm zamiast >10 mm) kwalifikująca do przedoperacyjnego leczenia oraz umożliwienie ponownego leczenia u chorych z nawrotem > 12 miesięcy. W opinii części ekspertów pierwsza z wymienionych zmian dotyczy liczebnie niewielkiej populacji i nie powinna ona istotnie wpłynąć na koszty realizacji programu (nie więcej niż 1-5% przypadków chorych na HER2+ raka piersi. Natomiast zdaniem innego z ekspertów obie z wymienionych powyżej zmian spowodują wzrost o ok. 10-15%. Wpływ na wzrost wydatków płatnika publicznego będzie miało również umożliwienie podawania w ramach programu lekowego rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem.

W celu oszacowania kosztów wskazanego przez ekspertów wzrostu liczby leczonych w programie pacjentów wykorzystano koszt terapii przy maksymalnym czasie jej trwania, określonym w ocenianym programie lekowym w leczeniu wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, a także koszty świadczeń gwarantowanych związanych z wykonaniem programu lekowego.

Zgodnie z oszacowaniami koszty po stronie płatnika publicznego mogą wzrosnąć o ok. 5,7 mln zł do ok. 90,9 mln zł rocznie, w związku ze zmianami w zakresie stosowania trastuzumabu oraz o ok. [REDACTED] w związku ze zmianami dotyczącymi stosowania rybocyklibu.

Na wzrost wydatków NFZ mogą wpływać także inne z proponowanych zmian (modyfikacja kryteriów wyłączenia z programu, zasad monitorowania pacjentów), jednak ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie wielkości dodatkowych kosztów.

Główne argumenty decyzji

Wprowadzone zmiany w programie lekowym w znacznym stopniu porządkują zasady przeprowadzania programu lekowego u pacjentów z rakiem piersi. Z uwagi na brak dostępu do informacji na temat liczebności populacji pacjentów z poszczególnymi podtypami biologicznymi nowotworu, z jednoczesnym określeniem stopnia zaawansowania choroby i stanu ogólnego choroby, trudno jednoznacznie ocenić wpływ zmian na budżet.

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.4320.15.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: «Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)»”, data ukończenia: 25 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Poland sp. z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland sp. z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 154/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności uwspólnienia treści wskazań dla inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu, palbocyklibu lub rybocyklibu) w terapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9 – „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne stworzenie projektu wspólnej treści wskazań dla inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu, palbocyklibu lub rybocyklibu) w terapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, w ramach programu lekowego B.9 – „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, pod warunkiem dopracowania zapisów programu w zakresie ujednoczonych zasad postępowania z pacjentami.

Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny zasadności wprowadzenia projektu wspólnej treści wskazań dla inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu, palbocyklibu lub rybocyklibu) w terapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9 – Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).

Zakres opracowania uwzględnia porównanie wspólnego programu lekowego dla inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu, palbocyklibu lub rybocyklibu) z aktualnym programem lekowym B.9, wraz z projektami nowych programów w toczących się procesach refundacyjnych oraz wytycznymi klinicznymi, w odniesieniu do dawkowania dodatkowo z charakterystykami produktów leczniczych.

W analizie zestawiono:

- 1) Porównanie kryteriów kwalifikacji, kryteriów uniemożliwiających udział w leczeniu, określających czas leczenia i kryteriów zakończenia programu lekowego dla inhibitorów CDK4/6;*
- 2) Porównanie badań realizowanych przy kwalifikacji pacjenta oraz badań monitorujących dla inhibitorów CDK 4/6 w proponowanym wspólnym programie dla inhibitorów CDK4/6;*



3) Porównanie schematu dawkowania leków w proponowanym wspólnym programie dla inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu, palbocyklibu lub rybocyklibu) oraz w aktualnym programie lekowym B.9 wraz z projektami nowych programów w toczących się procesach refundacyjnych.

W przedstawionych zestawieniach wskazano szereg różnic, które wymagają dodatkowych ustaleń, m.in.:

- W zakresie kryterium kwalifikacji pacjenta w zakresie od wieku konieczne jest wprowadzenie jednolitego parametru - wiek powyżej 18 r.ż. (w CHPL wszystkich cyklibów nie ma kryterium wieku, wszystkie badania kliniczne były przeprowadzone u chorych > 18 r.ż.). Nie powinno być natomiast używane kryterium górnej granicy wieku - wszystkie cykliby są skuteczne i tolerowane u młodszych i u starszych chorych.
- W zakresie oceny stanu przed/pomenopauzalnego celowe jest wprowadzenie zapisu o konieczności przeprowadzania badania FSH i LH (u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią konieczna jest ocena stężeń estradiolu, FSH i LH) nie rzadziej niż co 3 m-ce w trakcie trwania programu, ponieważ u tych chorych, często w okresie okołomenopauzalnym inhibitory aromatazy stymulują hormonalną funkcję jajników.
- W zakresie zasad stosowania skojarzonej terapii inhibitorów CDK4/6 z innymi lekami - [REDAKTOWANE] stosowania cyklibu z inhibitorem aromatazy tylko w I linii, zaś fulwestrantu tylko w II linii, [REDAKTOWANE]
- W zakresie możliwości monitorowania zmian chorobowych nieuzasadnione wydaje się realizowanie tego procesu w oparciu o kryteria RECIST 1.1 - uzasadnieniem tej modyfikacji jest brak w wytycznych ESMO 2018 odniesienia do wymogu mierzalności zmian chorobowych wg RECIST oraz zapis w rekomendacjach PTOK 2019 i NCCN 2020 o możliwościach zastosowania alternatywnych sposobów oceny zmian.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady w zakresie tworzenia wspólnego programu lekowego dla inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu, palbocyklibu lub rybocyklibu) opiera się przede wszystkim na ocenie kryteriów kwalifikacji do stosowania tej grupy leków związanych z podobnym mechanizmem działania. Ujednolicenia wymagają szczegółowe zapisy dotyczące badań służących do kwalifikacji i monitorowania pacjentów oraz zasad kojarzenia inhibitorów CDK4/6 z innymi lekami.

Wprowadzenie ocenianego programu lekowego uporządkuje zasady prowadzenia leczenia systemowego pacjentek z zaawansowaną postacią HER2-ujemnego raka piersi.

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.4320.18.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności projektu wspólnej treści wskazań dla inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu, palbocyklibu lub rybocyklibu) w terapii zaawansowanego HER2 - ujemnego raka piersi w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9 – Leczenie raka piersi (ICD -10 C50)”, data ukończenia: 25 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Polska Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o., Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o., Eli Lilly Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o., Eli Lilly Polska Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 155/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności zmiany dostępności do cewników urologicznych jednorazowych hydrofilowych w systemie ochrony zdrowia w Polsce

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zapewnienie dostępności do cewników urologicznych jednorazowych hydrofilowych w systemie ochrony zdrowia w Polsce w ramach zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, pod warunkiem iż limit finansowania cewników będzie zbliżony do ceny najtańszego cewnika hydrofilowego zwilżanego wodą.

Rada Przejrzystości stoi na stanowisku, iż optymalnym rozwiązaniem byłoby udostępnienie wszystkich rodzajów cewników oraz żeli nawilżających w ramach wspólnego miesięcznego limitu finansowego dającego pacjentowi możliwość dostosowania wyboru cewników do jego preferencji.

Problem decyzyjny

Niemожność oddawania moczu wywołana bywa czynnościową przeszkodą podpęcherzową lub brakiem funkcji wypieracza. Prowadzi to do zalegania moczu co skutkuje nawrotowymi infekcjami dróg moczowych, poszerzeniem górnych dróg moczowych - wodonerczem i finalnie niewydolnością nerek. Główną przyczyną wyjściową są wady rozwojowe, urazy i choroby rdzenia kręgowego oraz ośrodkowego układu nerwowego. Podstawowym sposobem postępowania dla zapobiegania niekorzystnego rozwoju ciągu patologicznego jest wielokrotne (4-6 razy) w ciągu doby cewnikowanie jednorazowymi cewnikami, umożliwiające opróżnienie pęcherza moczowego. Do cewnikowania mogą być używane cewniki suche z jałowym żelem zwilżającym bądź cewniki hydrofilowe, które posiadają dostateczną śliskość bez zwilżania lub po zwilżeniu wodą. Istotną różnicę stanowi wyższy koszt cewników hydrofilowych.

Dowody naukowe

Jednorazowe cewniki suche i cewniki hydrofilowe są równie skuteczne w opróżnianiu pęcherza moczowego. Żaden z tych cewników nie ma przewagi pod tym względem nad drugim. Kiddoo i wsp. 2015 porównując w badaniu randomizowanym jednorazowe cewniki hydrofilowe z cewnikami wielorazowego



użycia (mytymi wodą z mydłem i suszonymi na powietrzu) u pacjentów pediatrycznych o średniej wieku 10 lat nie stwierdzili znamienych różnic w infekcjach dróg moczowych. Podobne wyniki uzyskali Madero-Morales i wsp. 2019. Podobne stanowisko wynika z analizy Cochrane. Cewniki hydrofilowe są uważane za łatwiejsze w użyciu, bo nie ma potrzeby pokrywania cewnika żelem zwilżającym.

Problem ekonomiczny

Przy założeniu 6 cewnikowań dziennie miesięcznie potrzeba 180 cewników na pacjenta. Liczba pacjentów jest szacowana na poziomie minimalnym ok 2,5 tysiąca, a prawdopodobnym 5 tysięcy. Przy założeniu ceny na poziomie 3 zł miesięczny koszt na pacjenta wyniesie 540 zł a roczny 6480 zł. Koszt dla całej populacji szacowany jest na 16,5 do 33 milionów zł.

Główne argumenty decyzji

Wobec braku wiarygodnych dowodów naukowych na istotną przewagę cewników hydrofilowych w redukowaniu powikłań związanych z wielokrotnym w ciągu doby cewnikowaniem poprawienie dostępności tych cewników winno być powiązane z minimalizacją obciążeń finansowych, tak płatnika publicznego jak i pacjenta. W tym celu finansowane przez płatnika publicznego powinny być tylko najtańsze z oferowanych cewników.

W opinii ekspertów kluczowe znaczenie dla komfortu życia ma możliwość wyboru odpowiedniego cewnika, zgodnie z preferencjami pacjenta.

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: WS.4320.12.2019 „Ocena zasadności zmiany dostępności do cewników urologicznych jednorazowych hydrofilowych w systemie ochrony zdrowia w Polsce”, data ukończenia: 25 czerwca 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta oraz przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 35/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG Complete we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. Rada stoi na stanowisku, że koszt terapii Nutramigen 1 LGG Complete nie powinien być wyższy niż koszt terapii Nutramigen 1 LGG.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wnioskowane wskazanie refundacyjne środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Nutramigen 1 LGG Complete jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje alergię na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancję laktozy, nietolerancję sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe). Preparat stosowany jest u niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia. Wnioskodawca zaproponował [REDACTED]. Brak jest dowodów naukowych wskazujących na istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktów Nutramigen LGG Complete, a tym samym [REDACTED]

Zgodnie z Rozporządzeniem delegowanym komisji (UE) 2016/128 z dnia 25 września 2015 r. skład produktu Nutramigen 1 LGG został wzbogacony o substancje takie jak: kwas dokozaheksaenowy, witamina D oraz selen.



Dowody naukowe

Odnalezione wytyczne zalecają preparaty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (*extensively hydrolysed formula, EHF*). W wytycznych nie odniesiono się do nowej formuły Nutramigen LGG Complete, natomiast poprzednie formuły preparatu pojawiają się wśród rekomendowanych produktów.

Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność preparatu Nutramigen 1 LGG Complete z Nutramigen 1 LGG. Zdaniem ekspertów klinicznych skuteczność Nutramigen LGG Complete nie będzie gorsza, niż Nutramigen LGG. Badania wskazują, że dodatek LGG do hydrolizatu kazeiny może przyspieszać wykształcanie tolerancji alergenu oraz ograniczać ryzyko kolejnych chorób alergicznych (marsz alergiczny), zarówno w alergii o podłożu IgE zależnym jaki IgE niezależnym.

Problem ekonomiczny

Według szacunków ekspertów klinicznych, uwzględniających średnią częstość występowania alergii na białka mleka krowiego (BMK), obecna liczba chorych w Polsce z tym wskazaniem może stanowić 2-3% niemowląt, a odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynieść >30%.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka. Rada stoi na stanowisku, że koszt terapii Nutramigen 1 LGG Complete nie powinien być wyższy, niż koszt terapii Nutramigen 1 LGG.

Główne argumenty decyzji

Dieta eliminacyjna jest podstawowym sposobem leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci.

Połączenie działania hydrolizatu kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy (eliminacja) z probiotykiem daje możliwości jednoczesnego eliminowania objawów a także szybszego wykształcenia tolerancji, czyli potencjalnego skrócenia czasu stosowania diety eliminacyjnej.

Brak jest dowodów naukowych wskazujących na istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktów Nutramigen LGG Complete, a tym samym

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Nutramigen1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)”, data ukończenia: 18.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna 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: Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 36/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 2 LGG Complete we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 2 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. Rada stoi na stanowisku, że koszt terapii Nutramigen 2 LGG Complete nie powinien być wyższy, niż koszt terapii Nutramigen 2 LGG.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wnioskowane wskazanie refundacyjne środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Nutramigen 2 LGG Complete jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje alergię na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancję laktozy, nietolerancję sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe). Preparat stosowany jest u niemowląt od 6. miesiąca życia. Zgodnie z Rozporządzeniem delegowanym komisji (UE) 2016/128 z dnia 25 września 2015 r. skład produktu Nutramigen 2 LGG został wzbogacony o substancje takie jak: kwas dokozaheksaenowy, witamina D oraz selen.

Dowody naukowe

Odnalezione wytyczne zalecają preparaty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (extensively hydrolysed formula, EHF). W wytycznych nie odniesiono się do nowej formuły Nutramigen LGG Complete, natomiast poprzednie formuły preparatu pojawiają się wśród rekomendowanych produktów.



Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność preparatu Nutramigen 2 LGG Complete z Nutramigen 2 LGG. Zdaniem ekspertów klinicznych skuteczność Nutramigen LGG Complete nie będzie gorsza, niż Nutramigen LGG. Badania wskazują, że dodatek LGG do hydrolizatu kazeiny może przyspieszać wykształcanie tolerancji alergenu oraz ograniczać ryzyko kolejnych chorób alergicznych (marsz alergiczny), zarówno w alergii o podłożu IgE zależnym jaki IgE niezależnym.

Problem ekonomiczny

Według szacunków ekspertów klinicznych, uwzględniających średnią częstość występowania alergii na białka mleka krowiego (BMK), obecna liczba chorych w Polsce z tym wskazaniem może stanowić 2-3% niemowląt, a odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynieść >30%.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka. Rada stoi na stanowisku, że koszt terapii Nutramigen 2 LGG Complete nie powinien być wyższy, niż koszt terapii Nutramigen 2 LGG.

Główne argumenty decyzji

Dieta eliminacyjna jest podstawowym sposobem leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci.

Połączenie działania hydrolizatu kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy (eliminacja) z probiotykiem daje możliwości jednoczesnego eliminowania objawów a także szybszego wykształcenia tolerancji, czyli potencjalnego skrócenia czasu stosowania diety eliminacyjnej.

Brak jest dowodów naukowych wskazujących na istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktów Nutramigen LGG Complete, a tym samym

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Nutramigen1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)”, data ukończenia: 18.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna 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: Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 37/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 3 LGG Complete we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 3 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. Rada stoi na stanowisku, że koszt terapii Nutramigen 3 LGG Complete nie powinien być wyższy, niż koszt terapii Nutramigen 3 LGG.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wnioskowane wskazanie refundacyjne środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz) Nutramigen 3 LGG Complete jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje alergię na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancję laktozy, nietolerancję sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe). Preparat stosowany jest u dzieci od 1. roku życia. Wnioskodawca zaproponował [REDACTED]. Brak jest dowodów naukowych wskazujących na istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktów Nutramigen LGG Complete, a tym samym [REDACTED]

Skład produktu Nutramigen 3 LGG Complete jest identyczny ze składem produktu Nutramigen 3 LGG.



Dowody naukowe

Odnalezione wytyczne zalecają preparaty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (extensively hydrolysed formula, EHF). W wytycznych nie odniesiono się do nowej formuły Nutramigen LGG Complete, natomiast poprzednie formuły preparatu pojawiają się wśród rekomendowanych produktów.

Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność preparatu Nutramigen 3 LGG Complete z Nutramigen 3 LGG. Zdaniem ekspertów klinicznych skuteczność Nutramigen LGG Complete nie będzie gorsza, niż Nutramigen LGG. Badania wskazują, że dodatek LGG do hydrolizatu kazeiny może przyspieszać wykształcanie tolerancji alergenu oraz ograniczać ryzyko kolejnych chorób alergicznych (marsz alergiczny), zarówno w alergii o podłożu IgE zależnym jaki IgE niezależnym.

Problem ekonomiczny

Według szacunków ekspertów klinicznych, uwzględniających średnią częstość występowania alergii na białka mleka krowiego (BMK), obecna liczba chorych w Polsce z tym wskazaniem może stanowić 2-3% niemowląt, a odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynieść >30%. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka. Rada stoi na stanowisku, że koszt terapii Nutramigen 3 LGG Complete nie powinien być wyższy, niż koszt terapii Nutramigen 3 LGG.

Główne argumenty decyzji

Dieta eliminacyjna jest podstawowym sposobem leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci.

Połączenie działania hydrolizatu kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy (eliminacja) z probiotykiem daje możliwości jednoczesnego eliminowania objawów a także szybszego wykształcenia tolerancji, czyli potencjalnego skrócenia czasu stosowania diety eliminacyjnej.

Brak jest dowodów naukowych wskazujących na istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktów Nutramigen LGG Complete, a tym samym

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

żywnościowego: Nutramigen1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)”, data ukończenia: 18.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna 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: Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 156/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) kapsułka 40 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację o typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Stanowi trudny, umiarkowanie częsty problem kliniczny. Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak jest badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu (ENZ) w V linii leczenia (po wcześniejszej terapii: docetaxelem, abirateronem, rad-223 (Alfaradin) oraz kabazytakselem). Wyniki jego stosowania a innych, zbliżonych charakterystyką populacjach należy uznać za umiarkowanie korzystne, jednak dowody naukowe należy traktować z ostrożnością.

Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) należą: astenia/zmęczenie, ból głowy, uderzenia gorąca, nadciśnienie, natomiast do częstych działań niepożądanych (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: lęk, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg, ginekomastia, suchość skóry, świąd, złamania (obejmują wszystkie złamania, oprócz złamań patologicznych) oraz upadki.



Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Xtandi. W związku z tym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA. Można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Konkurencyjność cenowa

Obecnie brak jest alternatywnych opcji leczenia a tym samym nie można ocenić konkurencyjności cenowej.

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

Szanowana populacja chorych to około 100 osób rocznie. W takim przypadku wydatki płatnika publicznego przy 3 miesięcznej terapii przekraczają [REDACTED]

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

W V linii leczenia alternatywą jest jedynie postępowanie paliatywne.

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.422.65.2020 „Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia”, data ukończenia 23.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Astellas Pharma Europe B.V).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma Europe B.V o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma Europe B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W 2017 r. w Polsce odnotowano 21 545 zachorowań z rozpoznaniem ICD-10: C34. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to najczęściej występujący podtyp, diagnozowany u 80-85% chorych. Z kolei najczęściej występującym typem histologicznym jest rak gruczolowy, rozpoznawany u 45% chorych. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Zgodnie ze zleceniem pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny ma stanowić I linię leczenia u pacjenta z rozpoznaniem zaawansowanego w stopniu IV gruczolowego raka płuc z rozsiewem do opłucnej i kości, EGFR (-), ALK (-), PD-L1 < 50%. Stan ogólny pacjenta jest bardzo dobry, nie ma on przeciwwskazań do leczenia lekami immunokompetentnymi, został zaś zakwalifikowany do paliatywnej radioterapii. Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1).



Lek Keytruda w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Natomiast w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Lek ten w monoterapii można stosować także jako kolejną linię leczenia, po zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii, u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Aktualnie pembrolizumab (lek Keytruda) jest finansowany w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w pierwszej linii leczenia NDRP stopnia IV u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

W 2019 r. Agencja oceniała wniosek o włączenie do refundacji niniejszego produktu leczniczego w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w terapii dorosłych pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w ramach powyższego programu lekowego u pacjentów w IV stopniu zaawansowania klinicznego, u których wykluczono obecność mutacji w genie EGFR i rearanżacji genu ALK i ROS1 oraz określono poziom ekspresji PD-L1. Rada Przejrzystości warunkowo uznała za zasadną refundację leku Keytruda w dwóch modułach: u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (jak dotychczas) oraz wspólnie z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 1-49%. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w stosunku do subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i 1-49% (pod warunkiem obniżenia ceny lub pogłębienia RSS) oraz rekomendację negatywną w stosunku do leczenia pacjentów z ekspresją $\geq 50\%$ (bowiem wnioskowany schemat nie wykazuje istotnej statystycznej wyższej skuteczności od już refundowanego leczenia pembrolizumabem w monoterapii).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy zostało włączone m.in. podwójnie zaślepienie badanie RCT III fazy KEYNOTE-189 (publikacje Ghandi 2018, Garassino 2020 i Gadgeel 2020). W subpopulacji PD-L1 1-49 % mediana OS w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 21,8 mies., a w grupie leczonej tylko chemioterapią 12,1 mies. Zaobserwowano także dłuższe przeżycie wolne od progresji: mediana 9,2 mies. vs. 4,9 mies.

Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawione w publikacji Frederickson 2019 wskazują z kolei, że leczenie skojarzone pembrolizumab + pemetreksed + związek platyny było istotnie statystycznie lepsze w zakresie przeżycia całkowitego m.in. od wszystkich schematów chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny (wyniki HR wahające się od 0,42 do 0,61). Spośród czterech

porównywanych schematów, schemat z pembrolizumabem ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia całkowitego (95,6%). Również w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wskazane leczenie skojarzone było lepsze od innych rozpatrywanych opcji.

W wytycznych europejskich ESMO z 2018 r. (uaktualnione w 2019 r.) wskazano, że terapią preferowaną w stosunku do chemioterapii opartej na platynie u osób z niepłaskonabłonkowym NDRP bez mutacji w onkogenach, statusem sprawności 0-1 i PD-1L < 50%, jest kombinacja takiej chemioterapii z inhibitorem anty-PD-L1.

W wytycznych polskich PTOK z 2019 r. stwierdzono, że u pacjentów z NDRP IV stopnia w stadium uogólnienia, bez mutacji genu EGFR i PD-1L < 50%, w pierwszej linii leczenia powinno się podać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych).

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2020 r. wskazano zaś, że u pacjentów z PD-L1 \geq 1-49% z wynikiem w kierunku m.in. EGFR i ALK negatywnym, w pierwszej linii preferowany jest schemat: karboplatyna lub cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab. Ten sam schemat stanowi preferowaną początkową terapię systemową dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem płuc, PD-L1 < 1%, bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 (pacjenci ze stanem sprawności 0-2).

Jeden z ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję podkreślił natomiast, że: „Stosowanie immunochemioterapii u chorych na gruczolakoraka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 poniżej 50% i bez nieprawidłowości w genach EGFR oraz ALK i ROS1 może być rozważane, ale wskazania powinny uwzględniać charakterystykę kliniczną chorych.

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często (\geq 1/10) występujących działań niepożądanych produktu Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią należą: niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, wysypka, łysienie, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Jeden z ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję uznał relację korzyści do ryzyka stosowania leku jako: „trudną do określenia, ponieważ wnioskodawca nie przekazał informacji na temat obecności objawów oraz dynamiki choroby

i zasięgu zmian nowotworowych. (...) Należy pamiętać, że immunochemioterapia jest postępowaniem obciążonym większym ryzykiem powikłań w porównaniu do wyłączonej immunoterapii lub chemioterapii”.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii lekiem jest wysoki.

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

Jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wynosi około 3400 chorych. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii leczenia wskazanej populacji przez 3 miesiące będzie bardzo wysoki.

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

Komparatorem dla ocenianej technologii może być tylko technologia refundowana (przede wszystkim chemioterapia dwulekowa oparta na pemetreksedzie ze związkiem zawierającym platynę). Nie zidentyfikowano natomiast nier refundowanego komparatora mogącego stanowić alternatywną technologię medyczną.

Uwagi Rady

W sytuacji, gdy u pacjenta nie zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – nie został on poddany chemioterapii – finansowanie wnioskowanego leku ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest niezasadne.

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.422.66.2020 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia”, data ukończenia: 24 czerwca 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 158/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: : rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego to także rak jelita grubego. Zawiera się w rozpoznaniach ICD 10: C18-C19-C20. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji.

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu tj. rak jelita grubego (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Wniosek dotyczył leczenia podobnego przypadku z rakiem jelita grubego z przerzutami i z mutacją w genie KRAS i niestabilność mikrosatelitarną. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: obecność mutacji KRAS oraz niestabilność mikrosatelitarna, dodatkowo pacjent otrzymał dotychczas leczenie radioterapią paliatywną, schematem FOLFIRI oraz lekiem Lonsurf.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskowane wskazanie, tj. rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej jest wskazaniem off-label.



Odnaleziono publikację Overman 2017, w której opisano wyniki badania II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego, u chorych z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną. Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem (opisywane badanie Checkmate 142 jest badaniem jednoramiennym, cechującym się niższą jakością niż badania z grupą kontrolną).

Wśród 74 pacjentów, na podstawie oceny badacza odpowiedź częściową osiągnięto u 23 pacjentów, obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł $ORR = 31,1\%$ [95% CI: 20,8; 42,9], a całkowite przeżycie (OS) uzyskało 73% pacjentów [95% CI: 62; 82]. Wśród 74 pacjentów włączonych do badania u 53 pacjentów potwierdzono występowanie niestabilności satelitarnej (MSI-H) – w tej grupie obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2], u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową $ORR = 35,8\%$ [95% CI: 23,1; 50,2].

Wytyczne NCCN w przypadku pacjentów z zaawansowaną czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) leczonych wcześniej oksaliplatyną, irynotekanem, triflurydyną i typiracylem, zalecają stosowanie niwolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem) (kategoria 2A). Według ankietowanych ekspertów klinicznych brak informacji dotyczących stanu klinicznego chorego uniemożliwia prognozowanie skuteczności. Wydaje się również, że celem terapii nie będzie wyleczenie, a jedynie poprawa jakości życia lub zapobieganie przedwczesnemu zgonowi.

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ($\geq 10\%$) występujących działań niepożądanych produktu Opdivo należą: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3. miesięcy terapii wynosi: [REDAKTOWANE] (brutto). Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ, tj. 112 699,44 zł (brutto).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest pembrolizumab (produkt leczniczy

Keytruda). Koszt 3 miesięcy terapii tym lekiem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml (fiolka à 4 ml), jest wyższy.

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 dla 13 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniesie: [REDACTED] brutto wg informacji z wniosku dołączonego do zlecenia, lub 1 465 092,72 zł brutto wg ceny z Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania 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 czy liczby pacjentów.

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

Polskie wytyczne PTOK 2015 nie wymieniają niwolumabu w leczeniu nowotworów jelita grubego, nie wymieniają też leku lonsurf (triflurydyna+tipiracyl), który wg informacji podanych przez MZ zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia pacjenta. Wytyczne ESMO wskazują, że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (do inhibitorów punktów kontrolnych należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab; wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu). Dokument NCCN 2020 zaleca użycie pembrolizumabu lub niwolumabu (± ipilimumabu) w CRC z MSI.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: pembrolizumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Jednocześnie ekspert zaznacza, że wymienione terapie nie są w Polsce objęte refundacją. 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.

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.422.68.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo - odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD - 10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej”, data ukończenia: 24.06.2020 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 159/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Afinitor (everolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki
(ICD10: C64) – II linia leczenia

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (everolimus) tabletki 10 mg, 30 szt., we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania ewerolimusu w monoterapii u pacjenta po nefrektomii leczonego schematem niwolumab + kabozantynib (toksyczność niwolumabu, kontynuacja kabozantynibu w monoterapii) – progresja.

Ze względu na zastosowane leczenie I linii pacjent nie ma możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki”. Ponadto u pacjenta nie jest możliwe zastosowanie ewerolimusu w ramach II linii leczenia finansowanej ze środków publicznych ze względu na brak możliwości udokumentowania nieskuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGFR.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu w monoterapii w populacji pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem dwulekowym: niwolumab + kabozantynib. Taki schemat zastosowany w pierwszej linii nie stanowi standardowej terapii i jest dopiero w fazie III badań klinicznych (badanie CheckMate 9ER, NCT03141177). Odnalezione dowody naukowe dotyczące zastosowania ewerolimusu w II linii leczenia złośliwego nowotworu nerki dotyczą głównie leczenia po niepowodzeniu terapii następującymi lekami z grupy VEGFR-TKI: sunitynibem, pazopanibem, aksytynibem lub sorafenibem (Amzal 2017), co nie jest przedmiotem oceny ze względu na historię leczenia pacjenta, którego dotyczy wniosek RDTL. Ponadto zastosowanie ewerolimusu po sunitynibie, sorafenibie lub pazopanibie



stanowi terapię refundowaną, zatem nie mieści się w zakresie ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących populacji określonej przez historię leczenia przedstawioną w ocenianym wniosku RDTL, nie jest możliwa ocena bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu we wnioskowanej populacji.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna dla wszystkich wskazań rejestracyjnych leku Afinitor, w tym dla zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w przypadku gdy postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii (90 tabletek, 1 tabl. dziennie) wynosi [REDAKT] brutto. Koszt ten jest [REDAKT] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ [REDAKT]

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 10 pacjentów przez 3 cykle leczenia wyniesie: [REDAKT] brutto.

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

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 oraz fakt, że pacjent którego dotyczy wniosek RDTL, stosował w pierwszej linii leczenia niestandardową terapię dwulekową, nieuwzględnianą przez odnalezione wytyczne kliniczne, nie można określić, aby dla ocenianej technologii lekowej istniała technologia alternatywna rozumiana 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.), z uwzględnieniem opracowania

nr: OT.422.67.2020 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem”, data ukończenia: 23 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited 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: Novartis Europharm Limited.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 160/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leków zawierających podskórną postać trastuzumabu i rytuksymabu

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uchylenie decyzji refundacyjnej w odniesieniu do podskórnego trastuzumabu i tym samym za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych Hercepin (trastuzumabum), podskórna postać leku, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu co najwyżej średniej ceny preparatów dożylnych trastuzumabu.

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uchylenie decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rytuksymabu i tym samym za zasadne finansowanie ze środków publicznych MabThera (rytuksymab), podskórna postać leku, pod warunkiem obniżenia ceny leku pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu co najwyżej średniej ceny preparatów dożylnych rytuksymabu.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak piersi to jedno z najpoważniejszych schorzeń onkologicznych. Jest drugim po raku płuca najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym na świecie (stanowi 11,9% wszystkich nowotworów) i stanowi najczęstszą lub drugą w kolejności przyczynę zgonów wśród kobiet w zależności od regionu geograficzno-ekonomicznego.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującymi chłoniakami nie-Hodgkina u dorosłych, stanowiącymi 30–40% wszystkich przypadków zachorowań na chłoniaki i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych. Odsetek przeżyć 5-letnich u chorych w stopniu zaawansowania I–II wynosi ponad 85%, a w III–IV stopniu zaawansowania 50–60%.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki badania HannaH wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania, w których lek podawano dożylnie i podskórnym, w zakresie parametrów przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS). Wytyczne PTOK 2018 zalecają u chorych na HER-2 dodatniego raka piersi schematy okołooperacyjnej chemioterapii oparte na trastuzumabie, a forma podania dożylna i podskórna zostały potraktowane równorzędnie.



Amerykańskie wytyczne NCCN 2020b zalecają schematy oparte na trastuzumabie w terapii (neo)adjuwantowej raka piersi oraz terapii systemowej chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi. Formę dożylną trastuzumabu uznają za równorzędną formie podskórnej oraz lekom biopodobnym zarejestrowanym na terenie Stanów Zjednoczonych.

Wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. W badaniach Sabrina i Mabease zakresie: przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń, a w przypadku badania Mabease dodatkowo przeżycia wolnego od choroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania (S.C. vs I.V.) w zakresie wszystkich ww. punktów końcowych.

Bezpieczeństwo stosowania

Badanie HannaH analizowano: zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, ciężkie AEs, AEs stopnia ≥ 3 , AEs kardiologiczne ogółem i w podziale na grupy wyszczególnione ze względu na masę ciała pacjentów. Wyniki badania wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. zdarzeń niepożądanych pomiędzy ramionami badania. Wyjątek stanowią ciężkie zdarzenia niepożądane, które istotnie statystycznie częściej występowały w grupie leczonych trastuzumabem podskórnie, w porównaniu z grupą leczonych trastuzumabem dożylnie. Szansa wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądane była o 1,58 razy wyższa w grupie leczonych trastuzumabem S.C.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu Sabrina należały: nudności, neutropenia i zaparcia. Zdarzenia niepożądane takie jak nudności oraz kaszel istotnie statystycznie częściej występowały w ramieniu rytuksymabu podawanego podskórnie w porównaniu z ramieniem rytuksymabu dożylnie. Szansa wystąpienia powyższych zdarzeń (nudności i kaszlu) była o 1,64 razy większa w ramieniu leku podawanego podskórnie, a szansa wystąpienia zmniejszonej liczby neutrofilli była o 2,16 razy większa. Wynik osiągnął próg istotności statystycznej. Wszystkie przypadki zmniejszonej liczby neutrofilli uznano za poważne (stopień ≥ 3).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W raporcie EMA wskazano, że podskórna droga podania wiąże się z pewnymi przewagami nad postacią dożylną: krótszym czasem podawania leku (2-5 minut), alternatywną drogą podania szczególnie w przypadku monoterapii trastuzumabem oraz uproszczeniem schematu podawania (stałe dawkowanie bez względu na masę ciała pacjenta, brak dawki początkowej – nasycającej), co zmniejsza ryzyko popełnienia błędu podczas podawania leku. Skuteczność rozumiana jako odpowiedź przeciwnowotworowa (pCR) została uznana za nie gorszą niż postaci dożylniej.

EMA podaje, że trastuzumab S.C. był związany z nieznacznie wyższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych takich jak: ciężkie zdarzenia niepożądane, infekcje, zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci, zdarzenia niepożądane związane z układem kardiologicznym i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii. Jednakże, w ocenie EMA, różnice były małe, często dotyczyły rzadkich zdarzeń i mogły być wynikiem błędu lub przypadku.

Zdaniem EMA oczekiwana korzyść związana z wyższą wygodą stosowania terapii podskórnej jest szczególnie istotna w terapii adjuwantowej, gdy pacjenci nie są już obciążeni chemioterapią, co przeważa nad nieznacznie wyższą toksycznością postaci podskórnej.

Badania Pivot (2014), wskazały, że 88,9% pacjentek preferowało podanie S.C. po 8 cyklach terapii trastuzumabem. Wśród 235 profesjonalistów medycznych, 77% czuło większą satysfakcję ze stosowania formy podskórnej trastuzumabu.

W raporcie EMA wskazano, że rytuksymab w postaci S.C. ma co najmniej zbliżoną skuteczność do rytuksymabu I.V. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w porównaniu z formą dożylną. Skuteczność tą można ekstrapolować na pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B z uwagi na jednakowe dawkowanie i identyczny schemat podawania rytuksymabu. Zdaniem EMA stosunek korzyści do ryzyka podskórnej formy leku MabThera w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym w stopniu zaawansowania III i IV w skojarzeniu z chemioterapią; stosowanej jako terapia podtrzymująca u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną oraz stosowanej u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B z potwierdzoną obecnością CD20 na powierzchni komórek w skojarzeniu z chemioterapią CHOP jest pozytywny.

Konkurencyjność cenowa

Analizy Agencji wskazują, że stosowanie postaci podskórnej trastuzumabum jest obecnie droższe od stosowania postaci dożylniej.

Oszacowano, że roczna terapia pacjenta, który uzyskał odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu B.12 podskórnym rytuksymabem jest droższa o ok. 11 tys. zł od terapii rytuksymabem w postaci dożylniej. W dodatkowych wariantach obliczeń różnica w koszcie stosowania dwóch postaci rytuksymabu wynosiła 0,6 tys. zł do 12,3 tys. zł na niekorzyść podskórnego rytuksymabu

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

Z uwagi na bardzo niewielką liczbę pacjentów będących w sytuacji klinicznej opisanej we wniosku oraz stosunkowo niską obecnie cenę trastuzumabum, wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania tego świadczenia jest akceptowalny.

Z uwagi na bardzo niewielką liczbę pacjentów będących w sytuacji klinicznej opisanej we wniosku, wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania tego świadczenia jest akceptowalny.

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

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020b zalecają schematy oparte na trastuzumabie w terapii (neo)adjuwantowej raka piersi oraz terapii systemowej chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi. Formę dożylną trastuzumabu uznają za równorzędną formie podskórnej oraz lekom biopodobnym zarejestrowanym na terenie Stanów Zjednoczonych.

Wszystkie aktualnie refundowane produkty lecznicze zawierające rytuksymab podawany dożylnie, zarówno lek oryginalny jak i leki biopodobne. W wytycznych NCCN 2020a formę dożylną rytuksymabu uznano za równorzędną formie podskórnej oraz lekom biopodobnym do stosowania dożylnego zarejestrowanym na terenie Stanów Zjednoczonych. Ponadto w wytycznych PTOK 2020a podano dawkowanie rytuksymabu wynoszące 375 mg/m², co odnosi się jedynie do postaci dożylnej leku.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 33 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 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.4320.14.2020 „Podskórne postaci trastuzumabu i rytuksymabu”, data ukończenia: 25 czerwca 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 161/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie w ramach programów polityki zdrowotnej: „Profilaktyka i wczesne wykrywanie reumatoidalnego zapalenia stawów” pod następującymi warunkami:

- w związku z faktem, że w chwili obecnej brak jest jednoznacznych dowodów naukowych na efektywność jakiegokolwiek postępowania profilaktycznego zmniejszającego zapadalność na RZS, programy dotyczące tego schorzenia powinny ograniczać się do edukacji personelu medycznego w zakresie wczesnego rozpoznawania i modelowej diagnostyki na etapie przedspecjalistycznym oraz opieki fizykoterapeutycznej nad zdiagnozowanymi pacjentami. W proponowanym rozwiązaniu należy także uwzględnić edukację pacjentów pod względem wczesnych objawów RZS jak również zaproponować schemat wstępnej diagnostyki serologiczno-radiologicznej do zastosowania przez lekarzy POZ przed skierowaniem pacjentów do poradni specjalistycznej.

Rada wyraża pozytywną opinię o modelowym rozwiązaniu pod warunkiem uwzględnienia jej uwag, w tym zmiany tytułu programu.

Uzasadnienie

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, która charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów oraz występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych prowadzących do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W patogenezie tego schorzenia istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe. Wystąpienie RZS w rodzinie zwiększa ryzyko zachorowania u osób w pierwszym stopniu pokrewieństwa od 2 do 10 razy. Do czynników środowiskowych związanych z występowaniem RZS zalicza się, między innymi, palenie tytoniu i choroby przyzębia. Podstawowym celem leczenia



chorego na RZS jest kontrola objawów choroby, zapobieganie zmianom destrukcyjnym w stawach oraz przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie. Zastosowanie strategii wczesnego wykrywania i intensywnego leczenia, umożliwi osiągnięcie remisji i wpływa na opóźnienie rozwoju niesprawności w ciągu 2 pierwszych lat choroby.

Rekomendowane i nierekomendowane technologie medyczne, działania, warunki realizacji

Odnalezione rekomendacje wskazują, że w chwili obecnej brak jest dowodów klinicznych, które pozwoliłyby na jednoznaczne stwierdzenie zasadności prowadzenia działań nakierowanych na profilaktykę reumatoidalnego zapalenia stawów (NICE 2018, EULAR 2015, SIGN 2011). Większość rekomendacji koncentruje się głównie na późnej diagnostyce oraz leczeniu rozwiniętej postaci RZS. W większości rekomendacji zaleca się prowadzenie działań edukacyjnych dla pacjentów z RZS oraz ich rodzin (NICE 2018, EULAR 2015, FSR 2014, SIGN 2011, TLAR 2011, OP 2011). W rekomendacjach zaleca się prowadzenie kontrolnych wizyt u lekarza w przypadku pojawienia się dolegliwości, które mogą sugerować wczesne objawy RZS (NICE 2018, FSR 2014, BSR 2013, SIGN 2011, TLAR 2011, HKSR 2010, ACR/EULAR 2010). W rekomendacjach podkreśla się także potrzebę zapewnienia pacjentom z RZS dostępu do zespołu wielodyscyplinarnego celem zwiększenia efektywności edukacji oraz poprawy efektywności działań leczniczych (EULAR 2015, SIGN 2011).

Eksperti kliniczni w swoich opiniach odnoszących się do diagnostyki i leczenia RZS w Polsce, wskazują głównie na problemy związane z niewystraczającym stanem wiedzy personelu medycznego skutkującym opóźnieniami we wdrażaniu u pacjentów efektywnego leczenia modyfikującego przebieg choroby.

Dowody naukowe

W przeglądzie systematycznym Zaccardelli 2019 stwierdzono, iż palenie tytoniu prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia RZS także osób, które zaprzestały lub ograniczyły palenie tytoniu. Do podobnych wniosków dochodzą autorzy metaanalizy Lahiri 2012. Ponadto wykazano, że dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia RZS jest występowanie nadwagi lub otyłości (Zaccardelli 2019, Feng 2019).

W przeglądzie Zaccardelli 2019 autorzy dokonali także oszacowania wpływu aktywności fizycznej na prawdopodobieństwo wystąpienia RZS i stwierdzili, że prowadzenie przez pacjentów z grupy ryzyka działań z zakresu aktywności fizycznej prowadzi do obniżenia prawdopodobieństwa wystąpienia RZS. Ponadto, odnaleziono dowody wtórne odnoszące się do prowadzenia działań nakierowanych na samo ochronę stawów, w tym ćwiczeń rozluźniających i poprawiających ruchomość stawów. W metaanalizie Bobos 2019 w przypadku stosowania ww. ćwiczeń dochodzi do ogólnego zminimalizowania odczuwanego

bólu. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że stosowanie tej metody jest efektywne perspektywie dłuższej niż 5 miesięcy. Prowadzenie tych działań prowadzi także do poprawy ruchomości stawów.

Podsumowanie dowodów bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dowodów wtórnych, które odnosiły się do potencjalnych działań niepożądanych związanych z prowadzeniem opisanych wyżej działań.

Opcjonalne technologie medyczne

Nie odnaleziono, skutecznych i bezpiecznych, alternatywnych technologii medycznych w zakresie profilaktyki RZS. Wszelkie dostępne technologie medyczne skupiają się obecnie na późnej diagnostyce i leczeniu RZS.

Podsumowanie

W chwili obecnej nie są dostępne metody profilaktyczne, których wdrożenie pozwala na zmniejszenie zapadalności na RZS.

Istnieje zgodność, że jedynym potwierdzonym czynnikiem predykcyjnym osiągnięcia remisji w RZS jest wczesne rozpoznanie choroby i szybko zastosowane skuteczne leczenie. Rozpoczęcie leczenia w ciągu 12 tygodni od pojawienia się pierwszych objawów choroby 2-krotnie zwiększa szanse na uzyskanie remisji choroby i zmniejsza odsetek pacjentów, u których jest konieczne podawanie leków biologicznych.

W związku z powyższym modelowe rozwiązanie powinno dotyczyć wczesnego rozpoznawania i modelowej diagnostyki na etapie przedspecjalistycznym oraz opieki fizykoterapeutycznej nad zdiagnozowanymi pacjentami w celu prowadzenia działań usprawniających.

W proponowanym rozwiązaniu należy uwzględnić edukację pacjentów pod względem wczesnych objawów RZS oraz edukację personelu medycznego dotyczącego wstępnej diagnostyki choroby jak również zaproponować schemat wstępnej diagnostyki serologiczno-radiologicznej do zastosowania przez lekarzy POZ przed skierowaniem pacjentów do poradni specjalistycznej.

Ponadto modelowe rozwiązanie powinno być zmodyfikowane po uzyskaniu wyników programu EFS POWER „Ogólnopolski Program Profilaktyki Pierwotnej i Wczesnego Wykrywania Reumatoidalnego Zapalenia Stawów”, który obejmuje edukację personelu medycznego, edukację pacjentów oraz przeprowadzanie badań przesiewowych.

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.423.4.2018 „Profilaktyka i wczesne wykrywanie reumatoidalnego zapalenia stawów”, data ukończenia: czerwiec 2020.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 162/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki nowotworów skóry ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka złośliwego dla mieszkańców województwa łódzkiego”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki nowotworów skóry ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka złośliwego dla mieszkańców województwa łódzkiego”.

Uzasadnienie

Zakładanym celem programu jest wzrost świadomości mieszkańców woj. łódzkiego na temat profilaktyki i zapobiegania nowotworom skóry i metod samobadania znamion z zapewnieniem konsultacji dermatologicznych oraz badań dermatoskopowych dla 5500 osób w okresie realizacji programu. W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie kampanii świadomościowej, edukację kadr medycznych i branży „beauty”, fakultatywne warsztaty edukacyjne oraz konsultację dermatologiczną wraz z badaniem dermatoskopowym.

Populację docelową mają stanowić następujące grupy: grupa 1 – w zakresie działań świadomościowych: cała populacja zamieszkująca teren woj. łódzkiego (przede wszystkim dorośli mieszkańcy województwa, w tym w pierwszej kolejności o zwiększonym ryzyku zawodowym zachorowania oraz beneficjenci szkoleń z zakresu profilaktyki nowotworów skóry; grupa 2 – w zakresie edukacji: personel medyczny oraz personel branży „beauty” i rehabilitanci; grupa 3 – w zakresie edukacji: osoby, które stwierdzą potrzebę samobadania skóry; grupa 4 – w zakresie badań przesiewowych: osoby aktywne zawodowo w wieku 50-64 lata; osoby aktywne zawodowo w wieku 18-49 lat, które będą mogły otrzymać wsparcie w przypadku jasnych zaleceń lekarza POZ związanych z występowaniem czynników ryzyka lub występowania niepokojących znamion.

Prowadzenie warsztatów edukacyjnych wśród personelu medycznego, ma swoje odzwierciedlenie w rekomendacjach, w których wskazuje się, że wszyscy pracownicy ochrony zdrowia powinni być świadomi czynników ryzyka występowania nowotworów skóry (SIGN 2017, NICE 2015). Obecnie brak jest dowodów, na podstawie których jednoznacznie można rekomendować



prowadzenie badań przesiewowych nakierowanych na nowotwory skóry (USPSTF 2016). Badanie dermatoskopowe, wskazane przez wnioskodawcę jest jednak zalecane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w ramach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w warunkach polskich w przypadku podejrzenia czerniaka skóry (PTOK 2019). W 2017 r. w Agencji pozytywnie zaopiniowano zbliżony ogólnopolski program profilaktyki nowotworów skóry.

Okres realizacji ww. programu zaplanowano na lata 2017-2023 z możliwością dalszej kontynuacji dzięki finansowaniu Regionalnych Programów Operacyjnych.

W programie wskazano w sposób szczegółowy koszty jednostkowe i całkowite. Koszt całkowity programu oszacowano na 3 805 260 zł.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 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.441.43 „Program profilaktyki nowotworów skóry ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka złośliwego dla mieszkańców województwa łódzkiego” oraz raportu nr: OT.423.9.2018 „Profilaktyka nowotworów skóry - Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów (art. 48aa ust. 1 Ustawy)” z maja 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 163/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyki zachorowań w populacji osób bezdomnych przebywających w noclegowniach i schroniskach dofinansowywanych przez m.st. Warszawę na lata 2020-2021”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyki zachorowań w populacji osób bezdomnych przebywających w noclegowniach i schroniskach dofinansowywanych przez m.st. Warszawę na lata 2020-2021”.

Uzasadnienie

Celem programu jest uzyskanie nie mniejszego niż 25% poziomu zaszczepienia przeciw grypie w populacji osób bezdomnych przebywających w noclegowniach i schroniskach dofinansowywanych przez m.st. Warszawę w latach 2020-2021.

Populację docelową programu stanowią będą osoby bezdomne przebywające w noclegowniach i schroniskach dofinansowywanych przez m.st. Warszawę. Zgodnie z założeniami programu oraz uwzględniając dane o frekwencji w dotychczasowych programach z zakresu szczepień przeciwko grypie w populacji osób bezdomnych przebywających w noclegowniach i schroniskach dofinansowywanych przez m.st. Warszawę przeanalizowanych w latach poprzednich można szacować, że możliwe jest objęcie programem ok. 50% osób bezdomnych tj. ok 600. W ramach programu zaplanowano wykonanie poprzedzonych badaniem lekarskim szczepień przeciwko grypie oraz przeprowadzenie działań edukacyjno-informacyjnych.

Wnioskodawca wskazał, że w programie zastosowana będzie szczepionka czterowalentna, zarejestrowana i dopuszczona do obrotu w Polsce, zgodna z zaleceniami WHO na dany sezon. Wyboru szczepionki mają dokonać podmioty lecznicze realizujące program.

Wykonywanie szczepień przeciw grypie jest zalecane przez cały sezon jej występowania. W programie zaznaczono, że szczepienia wykonywane będą



w ciągu sezonu grypowego tj. od 1 września danego roku do 31 marca roku kolejnego. W odnalezionych rekomendacjach NHCHC 2009 zwrócono uwagę, że zapewnianie szczepień w schroniskach i noclegowniach dla bezdomnych ma zasadnicze znaczenie dla dotarcia do większej liczby osób narażonych na zachorowanie na grypę. W ramach działań edukacyjno-informacyjnych dla osób bezdomnych przebywających w noclegowniach i schroniskach dofinansowywanych przez m.st. Warszawę prowadzona będzie bezpośrednia oraz pośrednia edukacja.

Rekomendacja NICE 2018 zaleca docieranie do grup o dużym ryzyku wykluczenia społecznego, w których znajdują się np. osoby bezdomne lub wywodzące się ze szczególnych środowisk kulturowych, poprzez osoby z ich środowiska, którzy współpracują z pracownikami służby zdrowia i opieki społecznej. W projekcie przedstawiono koszt jednostkowy, który został oszacowany na 99 zł/os – obejmujący koszt szczepienia (zakup szczepionki, szczepienie), koszt przeprowadzenia badania lekarskiego kwalifikacyjnego przed wykonaniem szczepienia oraz koszt działań edukacyjno-informacyjnych dla adresatów programu. Całkowity koszt PPZ oszacowano na 56 232 zł. Program ma zostać sfinansowany ze środków Miasta Stołecznego Warszawy.

Zdaniem Rady program szczepień jest szczególnie wskazany wobec trwającej epidemii zakażeń wirusem SARS-CoV-2.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 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.441.42.2020 „Program polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyki zachorowań w populacji osób bezdomnych przebywających w noclegowniach i schroniskach dofinansowywanych przez m.st. Warszawę na lata 2020 - 2021” oraz raportu nr: OT.423.1.2019 „Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej” z kwietnia 2019 r.