



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.32.2020.LAn

**Protokół nr 30/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 27 lipca 2020 roku
w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:01.

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Maciej Karaszewski
4. Dorota Kilańska
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski
7. Tomasz Pasierski
8. Tomasz Romańczyk
9. Piotr Szymański
10. Janusz Szyndler

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lorviqua (lorlatinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Praluent (alirocumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo – naczyniowego”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zespół Sezary’ego (ICD-10: C84.1).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9).



7. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „profilaktyki uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży i młodych dorosłych” wraz z odniesieniem do modelowego rozwiązania pn. „Profilaktyka uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży i młodych dorosłych”.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „profilaktyki przewlekłych bólów kręgosłupa” wraz z odniesieniem do modelowego rozwiązania pn. „Profilaktyka przewlekłych bólów kręgosłupa”.
9. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do leku Lorviqua i Opdivo. Rada zdecydowała o wyłączeniu go z głosowania nad uchwałami dot. ww. leków. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada zdecydowała, że projekt stanowiska dla leku Lorviqua przedstawi Rafał Niżankowski, po czym jednogłośnie zatwierdziła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił prezentację dla leku Lorviqua (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. raka płuca.

Głos zabrał Tomasz Pasierski, a propozycję stanowiska przedstawił Rafał Niżankowski. W dopracowaniu treści stanowiska Rady udział brali: Michał Myśliwiec, Rafał Niżankowski i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” (10 osób obecnych; w głosowaniu nie brał udziału Tomasz Romańczyk, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował dane dla leku Betaferon (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. leczenia stwardnienia rozsianego. Głos zabrał Tomasz Romańczyk, a propozycję stanowiska przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji Rady udział brali: Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Rafał Niżankowski i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Praluent (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. chorób układu sercowo – naczyniowego.

We wstępnej dyskusji Rady udział brali Rafał Niżankowski i Tomasz Pasierski, po czym propozycję stanowiska przedstawił Tomasz Pasierski.

W dalszej dyskusji Rady uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Piotr Szymański, Maciej Karaszewski i Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji przedstawił informacje w zakresie leku Opdivo (RDTL) we wskazaniu: zespół Sezary’ego, a propozycję opinii przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W dyskusji Rady udział brali: Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Anna Gręziak, Barbara Jaworska-Łuczak i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” (10 osób obecnych; w głosowaniu nie brał udziału Tomasz Romańczyk, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował kluczowe kwestie dot. leku Cabometyx (RDTL) we wskazaniu dot. raka brodawkowatego nerki. Głos zabrał Tomasz Pasierski, a propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Anna Gręziak, Janusz Szyndler i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji przedstawił prezentację w zakresie zalecanych technologii, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie profilaktyki uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży i młodych dorosłych.

Głos zabrali: Piotr Szymański, Tomasz Romańczyk i Maciej Karaszewski, a propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski.

Wobec braku dalszych głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” (10 osób obecnych; w głosowaniu nie brał udziału Tomasz Pasierski, z uwagi na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji przedstawił prezentację w zakresie zalecanych technologii, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie profilaktyki przewlekłych bólów kręgosłupa.

We wstępnej dyskusji Rady udział brali: Tomasz Romańczyk, Rafał Niżankowski, Dorota Kilańska i Maciej Karaszewski, a propozycję opinii przedstawiła Dorota Kilańska.

W formułowaniu ostatecznej treści opinii uczestniczyli: Dorota Kilańska, Rafał Niżankowski, Maciej Karaszewski i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:19.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 44/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku
w sprawie oceny leku Lorviqua (lorlatinibum) w ramach
programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego
raka płuca (ICD-10 C34)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Lorviqua (lorlatinib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531,*
- *Lorviqua (lorlatinib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147,*

w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Lorviqua (lorlatinib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531,*
- *Lorviqua (lorlatinib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147,*

w ramach istniejącego programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc inhibitorami ALK II generacji takimi jak certynib i alektynib i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Proponuje połączenie wszystkich trzech inhibitorów ALK w jedną grupę limitową.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją genu receptora tyrozynowego ALK powinni, w pierwszej linii leczenia, otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK. Uzasadnione jest stosowanie kryzotynibu, a przewagę nad chemioterapią stwierdzono też w odniesieniu do innych inhibitorów ALK takich jak certynib i alektynib.



W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B). W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii przy użyciu kryzotyningu wysoką skuteczność wykazuje cerytynib.

Opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję wskazują jednak na zasadność rozważania zarówno chemioterapii jak i alektynibu oraz cerytynibu jako terapii alternatywnych w rozpatrywanym problemie decyzyjnym. W przypadku sekwencyjnego stosowania inhibitorów tyrozynowej kinazy ALK II generacji jest możliwe uzyskanie korzyści, ponieważ alektynib i cerytynib działają poprzez różne mechanizmy. To podejście wspierają aktualne wytyczne NCCN 2020, które w przypadku progresji podczas stosowania inhibitora ALK II generacji w I linii leczenia jako jedno z zalecanych postępowań wskazują kontynuację stosowania inhibitorów z tej grupy.

Zatem lorlatynib winien być porównywany w II linii leczenia nie tylko z chemioterapią, ale także z alektynibem i cerytynibem, z czym Wnioskodawca zgodził się po piśmie Agencji. Jest to tym bardziej uzasadnione, iż po ew. pozytywnej decyzji refundacyjnej należy spodziewać się, iż udziały w rynku alektynibu i cerytynibu zostaną częściowo przejęte przez lorlatynib.

Dowody naukowe

Przegląd systematyczny odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa lorlatynibu zidentyfikował trzy badania u chorych z niedrobnokomórkowy rakiem płuca: Próba kliniczna II fazy (Solomon 2018) lorlatynibu u chorych z mutacją ALK; Retrospektywna analiza danych stosowania inhibitora ALK II generacji, w ramach II linii leczenia, w warunkach compassionate use (Lee 2019) u chorych z mutacją ALK (83% leczonych) lub mutacją ROS1; Retrospektywna obserwacja (Zhu 2020) z leczenia pacjentów z mutacją ALK lub ROS1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami ALK, w tym chorych, u których zastosowano jeden inhibitor ALK II generacji.

Zaprezentowana przez Wnioskodawcę analiza pośrednia jest skrajnie mało wiarygodna. Zdaniem wiarygodnego eksperta-onkologa, terapia lorlatynibem jest stosunkowo bezpiecznym leczeniem, a powikłania, jeśli wystąpią, poddają się

zazwyczaj łatwo korekcie. Rzadko zmuszają do redukcji dawki, odroczenia lub przerwania leczenia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniu II fazy były: hipercholesterolemia (84,4%), hipertriglicydemia (67,1%), obrzęki (54,6%), neuropatia obwodowa (47,8%), zaburzenia funkcji poznawczych (28,8%), zmęczenie (28,1%), zwiększenie masy ciała (26,4%), ból stawów (24,7%), objawy zaburzeń nastroju (22,7%) oraz biegunka (22,7%). Działania te były zazwyczaj stopnia 1 lub 2 i nie wymagały przerwania leczenia. Poważne działania niepożądane dotyczyły hipercholesterolemii i hipertriglicydemii (16,6% chorych). Poważne działania niepożądane w czasie chemioterapii występują wielokrotnie częściej, nierzadko zmuszają do przerwania leczenia, a nawet powodują zgon pacjenta (np. gorączka granulocytopeniczna).

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca proponuje [REDAKTOWANE], co nie znajduje uzasadnienia w wynikach skuteczności klinicznej.

Główne argumenty decyzji

Brak przekonujących wyników z badań klinicznych nie pozwala uznać lorlatynibu za inhibitor ALK III generacji. Dostępne dane nie pozwalają nawet uznać go za technologię nie gorszą niż obecnie dostępne w ramach programu lekowego inhibitory ALK II generacji.

W tej sytuacji Rada uznaje, iż do czasu uzyskania nowych danych z wiarygodnych prób klinicznych, zasadnym będzie uznanie go za kolejny inhibitor ALK II generacji i pozostawienie wyboru jednego z trzech inhibitorów lekarzowi leczącemu, kierującemu się własnym, niesystematycznym doświadczeniem.

[REDAKTOWANE]

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, z późn. zm.), 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.4331.18.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)«, data ukończenia: 17 lipca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer 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..



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 45/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku
w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b) w ramach
programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci
wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg , 15, zest., kod EAN: 05909990619375, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia RSS zapewniającego opłacalność kosztową w przypadku [REDACTED]

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- niektóre z proponowanych kryteriów „uniemożliwiających włączenie do programu” oraz „kryteria wyłączenia” nie znajdują odzwierciedlenia w przeciwwskazaniach zawartych w CHPL dla produktu Betaferon (zapisy w programie należy zastąpić właściwym odniesieniem do CHPL);*
- lek może być stosowany samodzielnie przez pacjentów, wymaga jedynie okresowej kontroli prawidłowości podawania, w związku z tym zapis [REDACTED]*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego występuje w przebiegu rzutowo-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS). Charakteryzuje się stałym pogłębieniem deficytów neurologicznych prowadzących do trwałej niesprawności. Pomimo stosunkowo licznych leków dostępnych do leczenia postaci RRMS, dostępne opcje terapeutyczne w przypadku postaci wtórnie postępującej są skromne. Wniosek dotyczy zastosowania interferonu beta-1b w leczeniu wtórnie postępującej postaci SM. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla leku.



W chwili obecnej wśród leków zarejestrowanych do leczenia wtórnie postępującej postaci znajduje się dodatkowo siponimod. Inne stosowane technologie takie jak interferon 1a oraz mitoksantron nie są zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu.

Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1b w leczeniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z utrzymującą się aktywną komponentą zapalną były oceniane w dwóch dużych badaniach wysokiej jakości (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004). Dodatkowo, dostępne są dane z przedłużenia badania EU-SPMS, oceniające skuteczność kliniczną interferonu beta-1b w 10-letnim okresie obserwacji.

W badaniu EU-SPMS wykazano zwolnienie postępu choroby manifestującą się istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności (mierzonej w skali EDSS), zmniejszeniem częstości rzutów, jak również zmniejszeniem rozległości zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI a także poprawę jakości życia.

W badaniu NA-SPMS nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia interferonem na czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności w porównaniu z placebo, wykazano natomiast zmniejszenie częstości rzutów. W przeciwieństwie do badania EU-SPMS nie zaobserwowano wpływu leczenia na jakość życia pacjentów.

Metaanaliza danych dla pacjentów z obu badań ██████████ (populacji zbliżonej do wnioskowanej w projekcie programu lekowego) wykazała istotny wpływ leczenia na progresję niepełnosprawności.

Wyniki analizy długoterminowej nie wykazały znaczących różnic w zakresie postępu niepełnosprawności pomiędzy grupami pacjentów pierwotnie zrandomizowanymi do grup otrzymujących aktywne leczenie lub placebo.

Interferon beta 1b jest lekiem stosowanym od wielu lat, jego profil bezpieczeństwa jest dobrze poznany. Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem obejmują zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikający głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego i reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Wytyczne kliniczne polskie (PTN 2016), jak i zagraniczne (ECTRIMS EAN 2018) wskazują na możliwość zastosowanie interferonu beta -1b. Siłę dowodów określono jako słabą. Równocześnie wytyczne amerykańskie (AAN 2018) i brytyjskie (ABN 2015, NICE 2014/2019) nie wymieniają interferonu beta 1b jako opcji terapeutycznej w omawianym wskazaniu. Rekomendacje refundacyjne HAS 2014 były pozytywne natomiast NICE 2018 negatywne ze względu na nieefektywność kosztową (rekomendacja NICE dla leku biopodobnego w tym

samym wskazaniu była pozytywna). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Betaferon jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Ekspert kliniczny wskazując na bardzo ograniczone opcje terapeutyczne dostępne dla pacjentów z wtórnie postępującej postaci SM uznaje wniosek o finansowanie interferonu 1b za zasadny.

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon, spowoduje

Główne argumenty decyzji

Biorąc pod uwagę efektywność Betaferonu w subpopulacjach pacjentów z SPMS, pozytywne, polskie i europejskie rekomendacje kliniczne, a także brak dostępności alternatywnych form terapii Rada uznaje finansowanie Betaferonu we wnioskowanym wskazaniu za zasadne.

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, z późn. zm.), 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.4331.16.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferon beta-1b) w ramach programu lekowego: »Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)«”, data ukończenia: 15 lipca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer 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: Bayer Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 46/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku
w sprawie oceny leku Praluent (alirocumabum) w ramach
programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem
chorób układu sercowo-naczyniowego”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirocumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN 05909991236618, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne stworzenie

Rada stoi na stanowisku, iż alirocumab i ewolokumab powinny być finansowane w ramach jednego programu lekowego i jednej grupy limitowej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroby serca i naczyń są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Miażdżyca odpowiada za ponad 50% zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych. Duże stężenie cholesterolu LDL jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka miażdżycy i jej powikłań, tj. zawału mięśnia serca i udaru niedokrwienego mózgu. Obniżenie stężenia cholesterolu LDL skutecznie obniża to ryzyko. U większości chorych można to osiągnąć przez stosowanie statyn i ezetymibu lecz u niewielkiej liczby chorych dla osiągnięcia tego celu konieczne jest zastosowanie inhibitorów PCSK9, do których należą wnioskowany alirocumab i wcześniej pozytywnie opiniowany w tym wskazaniu przez Radę ewolokumab.

Dowody naukowe

Dostępne dane kliniczne dotyczące efektywności klinicznej alirocumabu u pacjentów z miażdżycą, w tym u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz z chorobą wielonaczyniową, pochodzą z badania ODYSSEY OUTCOMES. Wyniki badania wskazują, że w grupie leczonej



alirokumabem ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych jest istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,85 (95% CI: 0,78; 0,93); $p<0,001$). Natomiast w odniesieniu do poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) oraz zgonów, w subpopulacjach pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym oraz z wieloma wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów stosujących alirokumab, a grupą otrzymujących placebo. Nie stwierdzono także istotnych różnic pod względem MACE w subpopulacji z chorobą wielonaczyniową, z chorobą tętnic obwodowych (PAD) i chorobą wieńcową (CAD), z CAD i chorobą naczyń mózgowych (CeVD) oraz u pacjentów z CAD, PAD i CeVD. Równocześnie w subpopulacjach z CAD i CeVD oraz z CAD, PAD i CeVD, w grupie stosującej alirokumab stwierdzono mniejszy odsetek zgonów niż w grupie placebo, natomiast w subpopulacji z CAD i CeVD różnice nie były istotne statystycznie. W tym badaniu brak danych naukowych wskazujących na skuteczność alirokumabu u pacjentów leczonych statynami i ezetymibem.

Alirokumab skutecznie obniża stężenie LDL-C. Zarówno w badaniach Bruckert 2019 jak i Vallejo-Vaz 2019 stwierdzono istotną przewagę alirokumabu pod względem obniżania stężenia LDL-C nad statynami i ezetymibem. Z kolei badanie efektywności praktycznej PEARL wykazało, że 24 tygodniowa terapia alirokumabem pozwala na uzyskanie stężenia LDL-C poniżej 70mg% u około 50% pacjentów. Terapia alirokumabem pozwalała na stałą redukcję stężenia LDL-C w trakcie badania, redukcja obserwowana była już od 2 tygodnia leczenia.

Wytyczne kliniczne wskazują, iż po niepowodzeniu terapii statynami oraz terapii skojarzonej statynami i ezetymibem, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, w tym u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy należy wdrożyć leczenie inhibitorami PCSK9. Wytyczne ESC wspominają o uwarunkowaniach ekonomicznych stosowania tej terapii w różnych krajach Europy

Problem ekonomiczny

Terapia

Z krajowych rejestrów wynika, że potencjalna liczba chorych leczonych w programie

Główne argumenty decyzji

- Skuteczność kliniczna w grupie chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.
- Zadawalająca, efektywność kosztowa.

- *Wcześniejsza pozytywna opinia Rady w tym wskazaniu dla ewolokumabu.*

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, z późn. zm.), 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.4331.14.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”, data ukończenia: 14.07.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi - Aventis sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi - Aventis 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: Sanofi - Aventis sp. z o.o..



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 185/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (niwolumabum) we wskazaniu: zespół Sezary'ego
(ICD-10:C84.1)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10:C84.1).

Rada sugeruje wykorzystanie sposobów postępowania rekomendowanych przez wytyczne, a do tej pory nie stosowanych u pacjenta.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zespół Sezary'ego to obwodowy i skórny chłoniak limfocytów T (ang. Sezary Syndrome -SS), ICD-10 C84.1. Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T (ang. cutaneous T cell lymphoma –CTCL) to heterogenna grupa złośliwych rozrostów limfoproliferacyjnych wywodzących się z komórek T pamięci CD4+, tzw. skin-homing. Komórki te, wykazujące potencjał do naciekania skóry, również obserwuje się w przebiegu innych przewlekłych procesów zapalnych, co nierzadko jest przyczyną istotnych trudności diagnostycznych, szczególnie w początkowej fazie CTCL. Zachorowalność na CTCL wynosi ok. 0,7-0,8/100 tys. osób, z czego Zespół Sezary'ego wg. szacunków stanowi ok 3-5% z wszystkich pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK oraz komórek B. Zgodnie ze zleceniem MZ niwolumab miałby być stosowany u pacjenta, który stosował 4 uprzednie cykle leczenia. U pacjenta, w ramach I linii terapii przeprowadzono próbę stosowania monoterapii gemcytabiną, w II linii stosowano beksaroten z leukarenem, prednizon, cyklofosfamid, arabinozyd cytozyny, następnie w III linii zastosowano zabiegi fotoforezy z doustnym metotreksatem i dołączoną okresowo gemcytabiną. W chwili obecnej jako IV linię leczenia pacjent kontynuuje zabiegi fotoforezy z powolną progresją zmian skórnych oraz wzrostem leukocytozy we krwi. Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie kolejnych linii leczenia, które nie zostały wykorzystane w leczeniu



pacjenta wskazują na: liposomalną doksorubicynę, alemtuzumab lub wieloskładnikową chemioterapię.

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii niwolumabem u pacjentów z zespołem Sezary'ego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT, lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w ocenianej populacji pacjentów z zespołem Sezary'ego. Odnaleziono jeden opis przypadku, Shen 2017, w którym niwolumab stosowany był w skojarzeniu z metyloprednizonem oraz jedno badanie jednoramienne Lesokhin 2016, w którym niwolumab podano w monoterapii dwóm pacjentom.

W publikacji Shen 2017 raportowano stopniową normalizację poziomu IL-6 i TNF- α oraz szybkie zmniejszanie dawki steroidów w ciągu 2 tygodni. Po trzech dodatkowych cyklach niwolumabu nie wystąpiły żadne działania niepożądane. Zaobserwowano natomiast zmniejszenie pogrubienia skóry, znaczne złagodzenie świądu oraz redukcję nasilenia zmian skórnych (ocena w skali mSWAT1). Zmniejszyła się wielkość węzła pachwinowego, a komórki Sezary'ego zostały wyeliminowane z krwi obwodowej. Wskazano na wystąpienie globalnej częściowej odpowiedzi na terapię niwolumabem oraz dalszą kontynuację leczenia. Nie obserwowano postępu choroby w ciągu następnych 6 miesięcy. Natomiast w badaniu Lesokhin 2016 nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby u pacjentów z zespołem Sezary'ego. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7 tygodni (95%CI:6; NO). Nie podano odrębnych wyników analizy bezpieczeństwa dla ocenianej populacji. Jednocześnie podano, iż w populacji z chłoniakiem z limfocytów T, w tym pacjentów z SS, zdarzenia niepożądane raportowano u 17/23 (74%). Zdarzenia niepożądane > 3 stopnia wystąpiły u 5/23 pacjentów (22%).

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 wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. W związku

z tym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

Konkurencyjność cenowa

W ramach zlecenia wskazano, że do przeprowadzenia 3-mies. terapii potrzebne będzie wykorzystanie 16 fiolek po 10 ml oraz 8 fiolek po 4 ml, natomiast łączny koszt brutto wyniesie [REDAKTOWANE]. Nie podano kosztu poszczególnych prezentacji leku Opdivo. Zgodnie zaś z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Obwieszczenie MZ) cena hurtowa brutto (CHB) opakowania 1 fiołka 4 ml wynosi 2 683,32 zł PLN, natomiast CHB opakowania 1 fiołka 10ml, to 6708,30 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań poszczególnych prezentacji daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości 128 799,36 PLN.

Jako terapię alternatywną w stosunku do niwolumabu przyjęto alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada). Schemat dawkowania określony w wytycznych klinicznych ESMO 2018 wskazuje na stosowanie alemtuzumabu w dawce 10mg 3 razy w tygodniu przez okres nie dłuższy niż 12-tyg. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ alemtuzumab jest dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 10mg/ml w fiołce o objętości 1,2ml. Koszt jednego opakowania leku Lemtrada na podstawie Obwieszczenia MZ wynosi 33883,92 PLN brutto. Natomiast koszt 12-tygodniowej terapii to ok. 1,02 mln PLN brutto.

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

Przy założeniu, że 95 pacjentów z populacji docelowej (dane NFZ z 2018r.) byłoby leczonych przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem dla płatnika publicznego w przeliczeniu odpowiednio na 1 i 95 pacjentów wyniósłby:

- [REDAKTOWANE]; przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ;
- ok. 0,43mln PLN i 41,30mln PLN przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ. Natomiast roczne wydatki na terapię lekiem Lemtrada w przeliczeniu na jednego pacjenta oraz na 95 pacjentów oszacowano na ok. 1,02 mln PLN oraz 96,57 mln PLN (obliczenia wg ceny z Obwieszczenia MZ).

Jednakże wyniki te mogą nie odzwierciedlać potencjalnych, rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego. Ograniczenia przedmiotowych obliczeń stanowią również niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów oraz czasu trwania leczenia. Ponadto, należy zauważyć, iż w obliczeniach dla komparatora uwzględniono cenę z Obwieszczenia MZ, natomiast realna cena uwzględniająca ewentualny mechanizm podziały ryzyka może być niższa.

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

Odnalezione polskie wytyczne Towarzystwa Onkologii Klinicznej (zaktualizowane w 2020) u pacjentów z gwałtowniejszą progresją zespołu Sezary'ego (SS) zalecają monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną. Europejskie wytyczne ESMO 2018 w II linii leczenia wskazują na zastosowanie alemtuzumabu w niskiej dawce (10 mg podskórnie, 3 razy w tygodniu przez 12 tyg.) lub monoterapię z użyciem gemcytabiny lub pegylowanej doksorubicyny liposomalnej.

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli udanego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W związku z powyższym z grona ewentualnych komparatorów wykluczono chemioterapię refundowaną ze środków publicznych. Jako potencjalny komparator dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu przyjęto przeciwciało monoklonalne –alemtuzumab. Należy jednak mieć na uwadze, iż alemtuzumab wiąże się z antygenem CD52 obecnym m.in. na powierzchni limfocytów T, a w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z chorobą Sezary'ego, był stosowany u pacjentów z obecnością nadekspresji antygenów CD52. Jednocześnie w zleceniu MZ nie sprecyzowano informacji dotyczących profilu antygenowego pacjenta objętego zleceniem. Dodatkowo w świetle wystąpienia nowych ciężkich działań niepożądanych zgłoszonych podczas stosowania produktu Lemtrada (alemtuzumab), EMA wprowadziła ograniczanie jego wskazań terapeutycznych do wybranych grup pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Uwaga Rady

Rada zwraca uwagę, iż według posiadanych informacji, pacjent nie wykorzystał do tej pory wszystkich sposobów leczenia rekomendowanych przez wytyczne w tym stanie klinicznym. Niwolumab nie jest ujęty w żadnych wytycznych dla tego stanu chorobowego.

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.422.76.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10 C84.1)”, data ukończenia: 22.07.2020 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

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 186/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak
brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9)**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego opiniującego wniosek: „Przystany do zaopiniowania wniosek dotyczy 35-letniego chorego z progresją raka brodawkowatego (niejasnokomórkowego) nerki z przerzutami w węzłach chłonnych, wątrobie, nerkach, nadnerczach, trzustce i kościach, po trzech miesiącach leczenia temsyrolimusem w ramach dostępnego programu lekowego (od lutego do maja 2020). Rzadki typ nowotworu jest powodem braku danych na temat optymalnego postępowania terapeutycznego. Dysponujemy wiedzą opartą o analizy podgrup w dużych badaniach z randomizacją bądź badania na niewielkich liczebnie grupach chorych z różnymi rozpoznaniem niejasnokomórkowych nowotworów nerek. Chory jest młody. Pomimo znacznego zaawansowania i progresji w wielu narządach miękkich jego stan ogólny jest stabilny od grudnia 2019. Wobec wyczerpania dostępnych metod leczenia, braku standardów oraz danych wskazujących na skuteczność immunoterapii w rakach niejasnokomórkowych, niezależnie od linii leczenia zasadne jest podjęcie próby takiej terapii.”

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności klinicznej. Dla oceny skuteczności praktycznej przeanalizowano 3 badania retrospektywne: Campbell 2018, Chanza 2019 i Prisciandaro 2019.



W badaniach Campbell 2018, Chanza 2019 i Prisciandaro 2019 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła od 7 do 8 miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego w dwóch pierwszych badaniach wyniosła od 12 do 24 miesięcy, natomiast w badaniu Prisciandaro 2019 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta; roczne przeżycie całkowite wyniosło około 60%.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, biegunka, reakcje skórne dłoniowo-podeszwowe, nadciśnienie, spadek masy ciała/anoreksja, nudności, zapalenie błon śluzowych, zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna, zwiększenie poziomu aminotransferaz, niedoczynność tarczycy oraz białkomocz nerczycowy.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Cabometyx. Dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta wynosi: ██████████ zł brutto i jest ██████████ niż wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (95 800,32 zł brutto).

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz dotychczasowe leczenie pacjenta (temsyrolimus) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Według Rekomendacji PTU leczenie chorych z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy. Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy

tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lenwatynib, tiwozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus).

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.422.77.2020 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9)”, data ukończenia: 22.07.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Ipsen Pharma)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Pharma o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ipsen Pharma.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 187/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku
w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań
przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz
warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki
uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych**

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Profilaktyka uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży i młodych dorosłych”, pod warunkiem:

- 1. rozdzielenia grup wiekowych młodzieży i dorosłych oraz*
- 2. sformułowania osobnych zaleceń dla profilaktyki uzależnień od alkoholu, od środków narkotycznych i od tytoniu.*

Uzasadnienie

Opracowania danych literaturowych przez najpoważniejszą organizację profesjonalnie zajmującą się oceną dowodów naukowych odnośnie skuteczności i skutków ubocznych programów profilaktycznych tj. US Preventive Services Task Force (USPSTF) wskazują na odmienności w dowodach naukowych dla grup wiekowych i dla rodzaju uzależnienia.

Odnośnie Skringingu i Poradnictwa Behawioralnego dla Redukcji Niezdrowej Konsumpcji Alkoholu u Młodzieży i Dorosłych w roku 2018 sformułowano dwa stanowiska.

- 1. USPSTF rekomenduje prowadzenie w podstawowej opiece zdrowotnej badań przesiewowych (skriningu) w kierunku niezdrowej konsumpcji alkoholu wśród dorosłych w wieku 18 lat lub starszych, w tym kobiet w ciąży i udzielanie osobom pijącym ryzykownie lub niebezpiecznie krótkiej porady behawioralnej dla zmniejszenia niezdrowego spożycia alkoholu.*
- 2. USPSTF konkluduje, iż aktualne dowody naukowe są niewystarczające aby oszacować bilans korzyści i szkód prowadzenia w podstawowej opiece zdrowotnej przesiewu i krótkiej porady behawioralnej odnośnie spożycia alkoholu przez młodzież w wieku 12 do 17 lat.*



Oдноśnie niezdrowego użycia narkotyków USPSTF zajęło stanowisko w czerwcu bieżącego roku. Sprowadza się ono podobnie do dwóch konkluzji.

- 1. W odniesieniu do dorosłych w wieku 18 lat i starszych – USPSTF rekomenduje skrining poprzez zadawanie pytań o niezdrowe użycie narkotyków. Przesiew winien być implementowany gdy możliwe jest zaoferowanie precyzyjnej diagnostyki, skutecznego leczenia i odpowiedniej opieki lub skierowanie do nich.*
- 2. Oдноśnie młodzieży USPSTF konkluduje, iż aktualne dowody naukowe są niewystarczające aby oszacować bilans korzyści i szkód prowadzenia skriningu w kierunku niezdrowego używania narkotyków w tej grupie wiekowej.*

Jak widać rekomendacje są zupełnie odmienne dla dwóch grup wiekowych, bo odmienne są dowody naukowe wynikające z badań.

Ponadto - poszczególne rodzaje uzależnień są oceniane w badaniach niezależnie i rekomendacje USPSTF to oddają – przykładowo w przypadku alkoholu zalecając krótką interwencję behawioralną, a w przypadku narkotyków zapewnienie objęcia pacjenta specjalistyczną opieką. Polecają wykonywanie skriningu alkoholowego przez placówki medyczne, a narkotykowego nie.

Zalecane przez AOTMiT działania profilaktyczne w zakresie uzależnień muszą uwzględniać szczegóły dowodów naukowych i unikać nie potwierdzonych empirycznie uogólnień.

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.423.6.2019 „Profilaktyka uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży i młodych dorosłych”, data ukończenia: lipiec 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 188/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku
w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań
przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz
warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki
przewlekłych bólów kręgosłupa**

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

- 1. Działania informacyjno-edukacyjne (NASS 2020, ICSI 2018, IHE 2017, DAI 2017, APTA 2017, PTF/PTMR/KLR 2017, OPTIMa 2017, OPTIMa 2016),*
- 2. Szkolenia dla personelu medycznego (NICE 2016, IHE 2017, GWG 2012),*
- 3. Szkolenia dla pracodawców (GWG 2012),*
- 4. Lekarska wizyta diagnostyczno-terapeutyczna (IHE 2017, PTF/PTMR/KLR 2017, OPTIMa 2016),*
- 5. Działania rehabilitacyjne (NASS 2020, ICSI 2018, KCE 2017, ACP 2017, IHE 2017, DAI 2017, APTA 2017, PTF/PTMR/KLR 2017, OPTIMa 2017, OPTIMa 2016, NICE 2016, SIMFER 2013),*

pod warunkiem przygotowania przez Agencję wytycznych praktycznych realizacji pięciu powyżej wymienionych zakresów działań w oparciu o wyniki badań pierwotnych.

Uzasadnienie

Problem zdrowotny

Zespoły bólowe kręgosłupa są jedną z najczęstszych dolegliwości i choć nie stanowią zagrożenia życia, to są istotnym problemem współczesnej medycyny. Szacuje się, że współczynnik zachorowalności jest wyższy niż w przypadku choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego¹. Zespoły bólowe kręgosłupa to niejednorodna pod względem przyczyn grupa chorób. Biorąc pod uwagę fakt, że przyczyną dolegliwości bólowych są zarówno zmiany degeneracyjne, jak i zaburzenia czynnościowe, zasadnym wydaje się również używanie określenia „choroba przeciążeniowa kręgosłupa”. bóle kręgosłupa najczęściej zlokalizowane są w odcinku lędźwiowym i krzyżowym.



Są one skutkiem zmian zwyrodnieniowych krążków międzykręgowych, które diagnozuje się nawet u młodych, zdrowych osób. Badania polegające na ocenie stawów kręgosłupa zdrowych osób za pomocą rezonansu magnetycznego wykazały zmiany zwyrodnieniowe u 54% mężczyzn i 42% kobiet. Zmiany strukturalne krążków międzykręgowych występują powszechnie już w trzeciej dekadzie życia. Uważa się jednak, że przyczyny biomechaniczne, związane ze statycznym i dynamicznym przeciążaniem aparatu stawowo-więzadłowego kręgosłupa, odgrywają najistotniejszą rolę w powstawaniu zespołów bólowych. Najważniejsze mechaniczne czynniki ryzyka to: podnoszenie dużych ciężarów lub częste dźwiganie, poddawanie ciała działaniu wibracji (jazda samochodem), częste wykonywanie ruchów pochylania lub skręcania tułowia oraz długotrwałe przyjmowanie niewygodnych pozycji. Szczególną rolę ogrywa szkodliwe działanie nieprawidłowej postawy w pozycji siedzącej, która związana jest z utrzymywaniem zgięcia lędźwiowego i piersiowego odcinka kręgosłupa, nieprawidłowa masa ciała (EHIS, 2016), schorzenia psychiczne, takie jak depresja czy znaczne obniżenie nastroju wykazują związek z ryzykiem wystąpienia bólów krzyża (EHIS, 2016), aktywność fizyczna, a raczej jej brak (EHIS 2016)

Schorzenia kręgosłupa stanowią jedną z najczęstszych przyczyn powodujących czasowe ograniczenia możliwości podjęcia pracy zarobkowej, a także są jedną z najczęstszych przyczyn rent chorobowych z tytułu czasowej lub trwałej niezdolności do pracy. Taki stan pociąga za sobą duże koszty medyczne i społeczne

Rekomendowane i nierekomendowane technologie medyczne, działania, warunki realizacji

1. Fizjoprofilaktyka: formy szeroko rozumianej edukacji, dostępność do gotowych opracowań i zrozumiałego wyboru działań fizjoterapeutycznych możliwych do wykonania samodzielnego w domu oraz przygotowanie gotowych opisów ćwiczeń i automasażu, rysunków, nagrań, porad. Ważnym elementem powinna być także edukacja w zakresie zasad ergonomii w życiu codziennym i pozyskania wiedzy na temat ochrony przed nadmiernymi przeciążeniami podczas zwykłych czynności codziennych, a tym samym eliminowania czynników podtrzymujących ryzyko nawrotu dolegliwości i rozwijanie przydatnych strategii ruchowych. Powinno ono skupić się na następujących zadaniach:

- normalizacji napięcia spoczynkowego mięśni i powięzi (masaż i poizometryczna relaksacja mięśni),
- odtworzenia prawidłowej trofiki w tkankach i narządach tworzących układ ruchu (dopływ krwi tętniczej i sprawny odpływ krwi żyłnej oraz chłonki), co stworzy warunki dla prawidłowych procesów regeneracyjnych lub

reparacyjnych (w przypadku uszkodzeń tkanek – przebyty uraz lub stan zapalny),

- powstrzymania procesów zanikowych w mięśniach i tworach łącznotkankowych (więzadła, ścięgna, powięzie) – odtworzenie ich struktury i tym samym wydolności (masaż, fizykoterapia, kinezyterapia),
 - reedukacji prawidłowych wzorców ruchowych przez celowane ćwiczenia ruchowe o różnym stopniu złożoności (kinezyterapia),
 - zastosowania w zależności od potrzeb odpowiedniego zaopatrzenia ortetycznego i pomocy technicznych (PTF/PTMR/KLR 2017).
2. *Terapia w bólu ostrym – rekomenduje się uspokojenie pacjenta, edukację, w tym zachęcanie do nieograniczania aktywności ruchowej, farmakoterapię. Odradza się pozostawanie w łóżku (w wybranych przypadkach 1-2 dni) oraz wykonywania nadzorowanych ćwiczeń terapeutycznych. W bólu przewlekłym odradza się stosowania intensywniejszych zabiegów fizykalnych (np. laser wysoko energetyczny, fala uderzeniowa czy elektrostymulację). Zaleca się nadzorowaną terapię ruchową, terapię behawioralną, masaż ukierunkowany na normalizację napięcia spoczynkowego mięśni i poprawę ich trofiki (PTF/PTMR/KLR 2017).*
 3. *Profilaktyczna opieka zdrowotna, którą pracodawca jest zobowiązany do zapewnienia swoim pracownikom (CIOP-PIB 2015). Badania profilaktyczne przeprowadza się na podstawie skierowania wydanego przez pracodawcę. Obowiązek prawny nakazujący chronić pracowników poprzez ocenę, redukcję i eliminację zagrożeń dla bezpieczeństwa i zdrowia, niezależnie od rodzajów takich zagrożeń, wynika także z dyrektywy ramowej (EU-OSHA 2017).*
 4. *Nie zaleca się używania wkładek do butów/ortez w celu zapobiegania bólowi w dolnym odcinku kręgosłupa (Institute of Health Economics – IHE 2017).*
 5. *Z informacji z badania Lemmers 2019 wynika, że zastosowanie diagnostyki obrazowej u pacjentów z bólem krzyża wiąże się z istotnym wzrostem kosztów leczenia, znamiennej szansą na wzrost wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (OR=1,60-2,40 w zależności od badania) oraz znacznym wzrostem absencji chorobowej (wyniki dwóch badań: OR=133,6 [95% CI: (120,5-146,7); OR=165 [95% CI: (128,5-201,5)]). Metaanaliza Karel 2015 dostarcza dowodów o umiarkowanej jakości wskazujących na brak korzyści wynikających z zastosowania obrazowania diagnostycznego we wszystkich ocenianych kategoriach skuteczności. W obserwacji krótkoterminowej nie stwierdzono istotnego wpływu obrazowania na nasilenie bólu krzyża (SMD=0,17 [95% CI: (0,04-0,31)]), ani na funkcje kręgosłupa (SMD=0,12 [95% CI: (-0,49-0,25)]). Stwierdzono natomiast statystycznie znamienne, ale klinicznie nieistotną redukcję bólu krzyża u pacjentów, u których nie zastosowano badania obrazowego.*

Dowody naukowe

W przeglądzie systematycznym wspartym metaanalizą sieciową Huang 2020 wykazano, że ćwiczenia połączone z edukacją wiązały się ze znamioną szansą na redukcję częstości występowania bólu krzyża (OR=0,59 [95% CI: (0,41-0,82)]), podobnie jak ćwiczenia stosowane jako jedyna forma profilaktyki (OR=0,59 [95% CI: (0,36-0,92)]). Dodatkowo ćwiczenia redukowały, na granicy znamionności statystycznej, absencję chorobową w pracy (OR=0,04 [95% CI: (0,00- 0,34)]). Na skuteczność ćwiczeń stosowanych jako jedyna interwencja oraz ćwiczeń połączonych z edukacją w profilaktyce i leczeniu bólu krzyża wskazują też wyniki metaanalizy Shiri 2018. Ćwiczenia stosowane jako jedyna forma prewencji zmniejszyły ryzyko LBP o 33% (RR=0,67 [95% CI: (0,53, 0,85)]), a ćwiczenia połączone z edukacją zmniejszyły je o 27% (RR=0,73 [95% CI: (0,59-0,91)]). Nasilenie LBP i niepełnosprawność związana z LBP były również niższe w grupach objętych interwencją niż w grupach kontrolnych. Do podobnych wniosków prowadzą wyniki przeglądu systematycznego Steffens 2016, wskazujące, że ćwiczenia połączone z edukacją znamionnie redukują ryzyko wystąpienia epizodu LBP (RR=0,55 [95% CI: 0,41-0,74]).

Zidentyfikowano także przegląd systematyczny (Suman 2020), wskazujący, że kampanie dotyczące problemu LBP prowadzone w mass mediach mogą mieć korzystny wpływ na przekonania podmiotów dostarczających opiekę medyczną, aktywność fizyczną podejmowaną przez osoby z LBP, a także na absencję chorobową.

Przegląd systematyczny Denteneer 2018 wykazał, że najbardziej miarodajnymi testami wykorzystywanymi w ocenie sprawności fizycznej osób z bólem krzyża są: test wytrzymałości mięśnia prostującego (ICC 0,93-0,97), test wytrzymałości mięśnia zginacza (ICC 0,90-0,97), marsz 5-minutowy (ICC 0,-0,99), marsz na odcinku 15 m (ICC 0,76-0,96), test wahadłowy (ICC 0,92-0,99), test przejścia z pozycji siedzącej do stojącej (ICC 0,91-0,99) oraz test wychylenia w przód pod obciążeniem (ICC 0,74-0,98).

W metaanalizie Moreira-Silva 2016 uzyskano dowody umiarkowanej jakości wskazujące, że interwencja w postaci wprowadzenia ćwiczeń fizycznych w miejscu pracy istotnie zmniejsza ogólny ból mięśniowo-szkieletowy (SMD=-0,40 ([95% CI: (-0,78-0,02)]) oraz ból szyi i przedramienia (SMD=-0,37 [95% CI: (-0,63- -0,12)]). Dowody niskiej jakości wskazują, że ćwiczenia fizyczne mogą też zredukować ból krzyża (SMD=-0,21 [95% CI: (-0,58-0,17)]).

Opcjonalne technologie medyczne

Leki zwiotczające mięśnie, przeciwbólowe, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W leczeniu pierwszego rzutu wymienia się monoterapię

paracetamolem, ze względu na niewielką ilość działań niepożądanych. Skuteczność paracetamolu w leczeniu bólów krzyża oraz innych bólów kostno-stawowych jest kwestionowana. Niedostateczna skuteczność paracetamolu w leczeniu tego rodzaju bólów ma szczególne znaczenie u osób starszych, u których paracetamol jest zalecany ze względu na podwyższone ryzyko krwawień w tej grupie. Nie ma dowodów na istnienie różnic w skuteczności klinicznej różnych leków z grupy NLPZ, a skuteczność tych środków w leczeniu ostrego bólu jest niewielka, niemniej większa od paracetamolu^{18,19}. Doustne NLPZ należy stosować nie dłużej niż 7-10 dni ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Należy stosować minimalne skuteczne dawki. Alternatywną, bezpieczniejszą formą terapii jest miejscowe stosowanie NLPZ, niemniej skuteczność preparatów miejscowych w leczeniu bólów mięśniowo-szkieletowych jest również niedostateczna. Łączenie NLPZ z paracetamolem, opioidami (kodeiną lub tramadolem), dołączenie opioidu do paracetamolu czy też stosowanie preparatów złożonych z dodatkiem kofeiny, która nasila działanie NLPZ i paracetamolu.

Profilaktyczna opieka zdrowotna realizowana przez pracodawcę (MZ 2017).

Wskaźniki monitorowania i ewaluacji

Zaproponowano zestaw wskaźników:

Cel	Miernik
główny	Liczba osób, u których doszło do wzrostu poziomu wiedzy (przeprowadzenie pre-testu i post-testu) w zakresie epidemiologii, czynników ryzyka i profilaktyki przewlekłych bólów kręgosłupa w odniesieniu do wszystkich osób, które wzięły udział w działaniach edukacyjnych.
II.2.1.	Liczba osób uczestniczących w szkoleniach dla personelu medycznego, u których doszło do wzrostu poziomu wiedzy (przeprowadzenie pre-testu i post-testu) w zakresie profilaktyki, diagnozowania, różnicowania i rehabilitacji przewlekłych bólów kręgosłupa.
II.2.2.	Liczba osób uczestniczących w szkoleniach dla pracodawców, u których doszło do wzrostu poziomu wiedzy (przeprowadzenie pre-testu i post-testu) w zakresie profilaktyki przewlekłych bólów kręgosłupa, zasad ergonomii w pracy oraz identyfikowania/ kontrolowania czynników ryzyka zawodowego.
II.2.3.	Odsetek osób deklarujących zwiększenie poziomu aktywności fizycznej.
II.2.4.	Odsetek uczestników programu zmagających się z przewlekłym bólem kręgosłupa, u których doszło do zwiększenia sprawności funkcjonalnej (pomiar przy użyciu np. testu marszu 5-minutowego lub testu przejścia z pozycji siedzącej do stojącej).
II.2.5.	Odsetek osób deklarujących zmniejszenie dolegliwości bólowych (pomiar przy użyciu skali VAS).

Należy zauważyć, że wiele z tych wskaźników w istocie nie dotyczy efektu zdrowotnego. Zestaw wskaźników wymaga modyfikacji tak, aby były one odzwierciedleniem rzeczywistego efektu zdrowotnego.

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.423.3.2019 „Profilaktyka przewlekłych bólów kręgosłupa”, data ukończenia: lipiec 2020 r.