



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.38.2020.LAn

**Protokół nr 36/2020**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 7 września 2020 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:11.

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
9. Janusz Szyndler
10. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Prevymis (letermovir) w ramach programu lekowego: „Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:
  - Tafinlar (dabrafenib),
  - Mekinist (trametynib),we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:
  - Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowy tarczycy (ICD-10: C73),
  - Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (ICD-10: C73).



5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia.
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczą (ICD-10: C83.8).
10. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Program profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Przeciwdziałanie wykluczeniu społecznemu i zawodowemu w gminie miejskiej Mielec w latach 2021-2025”,
  - 2) „Populacyjno-przesiewowe wykrywanie rodzin z wysoką dziedziczną predyspozycją do rozwoju nowotworu w Gminie Wieluń na lata 2020-2023”.
11. Przygotowanie opinii w sprawie opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach narządowych: nowotwory urologiczne – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67).
12. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada jednogłośnie zatwierdziła proponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dla leku Prevymis (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa.

Głos zabrał Piotr Szymański, a propozycję stanowiska przedstawił Janusz Szyndler. W doprecyzowaniu treści uchwały uczestniczyli: Piotr Szymański i Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji zaprezentował dane dla produktów leczniczych Tabinlar i Mekinist (RDTL) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca.

Głos w dyskusji Rady zabrali: Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk, Piotr Szymański, Tomasz Młynarski i Dorota Kilańska.

Rada zdecydowała o odłożeniu głosowania nad uchwałą na dalszy etap posiedzenia, z uwagi na konieczność przeformułowania treści opinii.

**Ad 4.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Lenvima we wskazaniach: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy oraz rak oksyfilny tarczycy (RDTL), a propozycje opinii przedstawił Dariusz Jarnutowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Rada zdecydowała o powrocie do pkt. 3 porządku obrad.

**Ad 3. cd.** Głos w zabrali Tomasz Pasierski i Adam Maciejczyk, po czym Rada uzgodniła zapisy opinii, w czym udział brali: Piotr Szymański, Tomasz Pasierski, Tomasz Młynarski i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowania:

- w sprawie leku Tafenlar - w wyniku głosowania Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu);
- w sprawie leku Mekinist - w wyniku głosowania Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 4. cd.** Prowadzący zarządził głosowania:

- w sprawie leku Lenvima we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy - w wyniku głosowania Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu);
- w sprawie leku Lenvima we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy - w wyniku głosowania Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji przedstawił informacje w zakresie leku Soliris (RDTL) we wskazaniu dot. aHUS, a propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji zaprezentował kluczowe kwestie dot. leku Vectibix (RDTL) we wskazaniu: rak kanału odbytu, a propozycję opinii przedstawił Artur Zaczyński.

W dyskusji Rady udział brali: Tomasz Pasierski, Artur Zaczyński, Piotr Szymański, Adam Maciejczyk i Janusz Szyndler.

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

**Ad 7.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Opdivo (RDTL) we wskazaniu: rak dróg żółciowych, a propozycję opinii przedstawiła Anna Cieślik.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której udział brali: Tomasz Pasierski, Adam Maciejczyk, Piotr Szymański i Anna Cieślik.

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

**Ad 8.** Analityk Agencji zaprezentował dane dot. leku Cabometyx (RDTL) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy, a propozycję opinii przedstawił Tomasz Młynarski.

Głos zabrali Adam Maciejczyk, Piotr Szymański i Tomasz Młynarski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 9.** Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Revlimid (RDTL) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczą.

Tomasz Pasierski zgłosił konflikt interesów odnoszący się do podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu omawianego leku, w związku z czym Rada jednogłośnie wyłączyła go z udziału w dyskusji i głosowania.

Propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański, a wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”; w głosowaniu nie brał udziału Tomasz Pasierski, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

**Ad 10. 1)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Mielec dot. chorób układu sercowo-naczyniowego, a propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski.

Głos zabrał Tomasz Pasierski, a Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

**2)** Analityk Agencji przedstawił dane dot. programu polityki zdrowotnej gminy Wieluń w zakresie wykrywania rodzin z predyspozycją do rozwoju nowotworu.

Głos zabrał Piotr Szymański, a propozycję opinii przedstawiła Dorota Kilańska. W dyskusji Rady udział brali: Piotr Szymański, Dorota Kilańska i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

**Ad 11.** Głos zabrał Adam Maciejczyk, po czym analityk Agencji omówił kwestie związane z kompleksową opieką onkologiczną w nowotworach narządowych: nowotwory urologiczne – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego.

Propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk, a Rada przeprowadziła dyskusję, w której udział brali: Piotr Szymański, Adam Maciejczyk i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

**Ad 12.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:22.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 63/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny leku Prevymis (letermowir) w ramach programu lekowego „Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”

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

- *Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899,*
- *Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905,*

*w ramach programu lekowego „Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia maksymalnych wydatków płatnika publicznego do poziomu określonego w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego, poprzez wprowadzenie mechanizmu dzielenia ryzyka polegającego na obniżeniu kosztów finansowania programu, jak również obniżenie kosztu leku, zapewniającego efektywność kosztową także w krótszym horyzoncie czasowym.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905, Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899, w ramach programu lekowego „Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby*



u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”.

#### Dowody naukowe

Wtórna infekcja wirusem cytomegalii (CMV) to reaktywacja CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenie innym szczepem CMV (np. od dawcy) u seropozytywnego biorcy. Przyczyną wtórnej infekcji czy reaktywacji zakażenia jest najczęściej obniżenie odporności wywołane między innymi stosowaniem leków immunosupresyjnych. Stosowanie leków immunosupresyjnych u osób po transplantacji narządów prowadzi do replikacji wirusa u 60-90% w okresie 1-4 miesięcy po transplantacji. Konsekwencją reaktywacji zakażenia CMV może być zespół objawów klinicznych, o różnym nasileniu z ciężkimi postaciami prowadzącymi do śmierci włącznie.

Dostępne dowody na efektywność i bezpieczeństwo kliniczne letermoviru (LTV) pochodzą z jednego randomizowanego badania wysokiej jakości, w którym lek porównywano z placebo u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (Marty 2017). Wyniki analizy klinicznej wskazują, że profilaktyczne zastosowanie LTV w porównaniu z placebo (PLC) zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV od 58 do 80%, odpowiednio w ciągu 24 i 14 tygodni od przeszczepienia. Istotnie redukuje także konieczność rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego (od 60 do 81%),

Ponadto, leczenie LTV w porównaniu z PLC prowadzi do

. Dowody kliniczne sugerują także, że pozytywny efekt na przeżycie występuje także u pacjentów, u których podczas stosowania leczenia doszło do reaktywacji zakażenia. Stosowanie LTV nie wiązało się z poprawą w zakresie jakości życia.

Profil działań niepożądanych LTV był zadowalający. W grupie LTV odnotowano niższy niż w ramieniu PLC odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem oraz zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zaprzestania terapii, przy porównywalnym ryzyku ciężkich działań niepożądanych.

Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do profilaktyki reaktywacji infekcji CMV u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych rekomendują wnioskowaną technologię, wskazując jednocześnie na najwyższy poziom wiarygodności dowodów spośród wszystkich konkurencyjnych interwencji w ocenianym wskazaniu.

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna interwencja opcjonalna, w przedmiotowej populacji pacjentów. W profilaktyce zakażenia CMV, we wskazaniu pozarejestacyjnym, finansowany jest walgancyklowir.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie LTV, w porównaniu do braku leczenia, jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR [REDACTED]

[REDACTED]. Wyniki analiz wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Prevymis wydatki NFZ [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy w zależności od wariantu analizy.

Spośród odnalezionych 6 rekomendacji refundacyjnych, cztery były pozytywne, jedna pozytywna warunkowa oraz jedna negatywna. Negatywna rekomendacja została sformułowana z powodu zastrzeżeń do oceny efektywności kosztowej terapii LTV. [REDACTED]

#### Główne argumenty decyzji

LTV jest lekiem skutecznie zmniejszającym ryzyko reaktywacji zakażenia CMV u pacjentów poddanych immunosupresji z powodu allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Analiza ekonomiczna wykazała [REDACTED] leczenia, z równoczesnym [REDACTED] wydatków płatnika publicznego. Ze względu na założenia analizy ekonomicznej, których przyjęcie może wiązać się ze znaczącym wpływem na jej wyniki [REDACTED]

[REDACTED] Rada uważa za konieczne wprowadzenie mechanizmu dzielenia ryzyka - ograniczenie maksymalnych wydatków w programie do poziomu określonego w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego i w przypadku ich przekroczenia przejście przez wnioskodawcę kosztów finansowania programu, jak również obniżenie kosztu leku, [REDACTED].

#### **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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.29.2020 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Prevymis (letermowir) w ramach programu lekowego: «Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych»”, data ukończenia: 24.08.2020 r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja 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:** (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 212/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde á 75 mg, we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia.*

#### Uzasadnienie

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

*Rak niedrobnokomórkowy płuca jest częstą przyczyną zachorowań i zgonów w polskiej populacji. Obecnie dąży się do leczenia tych chorych w oparciu o wykrycie u nich onkogennych mutacji. Chorzy z mutacją w genie BRAF stanowią ok 2% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z czego mutacja BRAF V600 dotyczy 80% osób z tej grupy, zaś występująca w populacji wnioskowanej mutacja BRAF K601E jest rzadsza. We wniosku wskazano na populację docelową z obecnością mutacji BRAF K601E.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Wnioskowanie opiera się wyłącznie na jednym, niskiej jakości badaniu Mu 2020, w którym brało udział 65 pacjentów z mutacją BRAF, jednak tylko 2 z mutacją BRAF K601E.*

##### Bezpieczeństwo stosowania

*Często występują ce działania niepożądane to: neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.*

##### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

*Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) są zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, podczas gdy populacja wnioskowana uwzględnia pacjentów z mutacją BRAF K601E, zatem zastosowanie interwencji we wnioskowanej populacji byłoby zastosowaniem obu leków poza wskazaniem*



rejestracyjnym (off-label). Dla tej sytuacji relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA.

Konkurencyjność cenowa

Ze względu na brak komparatora konkurencyjność nie została oceniona.

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

Koszt terapii jednego chorego rocznie jest wysoki. Oszacowanie wpływu łączne na wydatki płatnika publicznego nie było możliwe, ze względu na brak danych dotyczących liczby chorych z mutacją BRAF K601E.

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

Dostępne dla Rady dokumenty nie potwierdzają wykorzystania dostępnych możliwości terapii, w tym w szczególności pembrolizumabu.

**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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.91.2020 „Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia”, data ukończenia: 02.09.2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 213/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mekinist (trametynib) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mekinist (trametynib), tabletki powlekane á 2 mg, we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia.*

#### Uzasadnienie

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

*Rak niedrobnokomórkowy płuca jest częstą przyczyną zachorowań i zgonów w polskiej populacji. Obecnie dąży się do leczenia tych chorych w oparciu o wykrycie u nich onkogennych mutacji. Chorzy z mutacją w genie BRAF stanowią ok 2% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z czego mutacja BRAF V600 dotyczy 80% osób z tej grupy, zaś występująca w populacji wnioskowanej mutacja BRAF K601E jest rzadsza. We wniosku wskazano na populację docelową z obecnością mutacji BRAF K601E.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Wnioskowanie opiera się wyłącznie na jednym, niskiej jakości badaniu Mu 2020, w którym brało udział 65 pacjentów z mutacją BRAF, jednak tylko 2 z mutacją BRAF K601E.*

##### Bezpieczeństwo stosowania

*Często występują ce działania niepożądane to: neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.*

##### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

*Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) są zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600, podczas gdy populacja wnioskowana uwzględnia pacjentów z mutacją BRAF K601E, zatem zastosowanie interwencji we wnioskowanej populacji byłoby zastosowaniem obu leków poza wskazaniem*



rejestracyjnym (off-label). Dla tej sytuacji relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA

Konkurencyjność cenowa

Ze względu na brak komparatora konkurencyjność nie została oceniona

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

Koszt terapii jednego chorego rocznie jest wysoki. Oszacowanie wpływu łączne na wydatki płatnika publicznego nie było możliwe, ze względu na brak danych dotyczących liczby chorych z mutacją BRAF K601E.

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

Dostępne dla Rady dokumenty nie potwierdzają wykorzystania dostępnych możliwości terapii, w tym w szczególności pembrolizumabu.

**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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.91.2020 „Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach II linii leczenia”, data ukończenia: 02.09.2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 214/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak  
brodawkowy tarczycy (ICD10: C73)

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

- *Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 4 mg,*
- *Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 10 mg,*

*we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowy tarczycy (ICD10: C73).*

#### **Uzasadnienie**

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

*Wniosek dotyczy zastosowania leku Lenvima (lenwatynib), u pacjenta we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowy tarczycy (ICD10: C73), po leczeniu operacyjnym, radioterapii 20 Gy w 5 frakcjach, 2x jod-131.*

*Rak brodawkowy tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek pęcherzykowych. Jest on najczęstszym nowotworem zróżnicowanym. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Około 5–15% pacjentów staje się opornych na terapię jodem radioaktywnym (RAI). Rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy, z opornością na terapię jodem promieniotwórczym, uznaje się za wskazanie rzadkie. Rozpoznanie takiego nowotworu wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów (do 2,5–3,5 roku).*

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: Kish 2020 (skuteczność praktyczna), Kim 2019 (bezpieczeństwo) oraz Gianoukakis 2018 (dłuższy okres obserwacji badania rejestracyjnego SELECT [Schlumberger 2015]).*



Zaktualizowana analiza danych dla całego badania SELECT (Gianoukakis 2018) wskazała, że terapia lenwatynibem spowodowała wydłużenie PFS w porównaniu z placebo (19,4 vs. 3,7 miesiąca), co jest zgodne z wynikami otrzymanymi w pierwotnym badaniu SELECT (18,3 vs. 3,6 miesiąca).

Mediana DOR (czasu trwania ogólnej odpowiedzi) dla wszystkich pacjentów z otrzymujących lenwatynib w fazie przedłużonej badania SELECT wynosiła 30,0 miesięcy i była podobna we wszystkich analizowanych podgrupach, z wyjątkiem pacjentów z większym rozmiarem guza oraz z przerzutami do mózgu i wątroby.

W badaniu Kish 2020, ORR (rzeczywisty odsetek obiektywnych odpowiedzi) w kohorcie nr 1 (pacjenci leczeni lenwatynibem do daty odcięcia danych) wyniosła 64,8% w tym 8,5% CR i 56,3% PR. 14,1% pacjentów doświadczyło SD (stabilizacji choroby), a u 14,1% pacjentów wystąpiła PD (progresja choroby). W kohorcie 2 (pacjenci w trakcie trwania badania przerwali terapię lenwatynibem i rozpoczęli leczenie II linii) ORR dla lenwatynibu zastosowanego w ramach I linii leczenia wyniósł 53,6%. Z kolei ORR dla terapii zastosowanych w ramach drugiej linii leczenia wyniósł 15,5%. Mediana PFS wyniosła: 14,0 miesięcy, 6-miesięczny PFS wystąpił u 86,0%, 12-miesięczny PFS wyniósł 60,3%, 18-miesięczny PFS wyniósł 21,2%, natomiast 24-miesięczny PFS wyniósł 2,1%.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Kim 2019 w grupie lenwatynibu najczęstszymi AE (działaniami niepożądanymi) z częstością powyżej 40% były biegunka (82,6%), nadciśnienie (78,3%), reakcja skórna dłoni i stóp (56,5%), utrata masy ciała (52,2%), białkomocz (47,8%) i anoreksja (43,5%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Lenvima. W związku z powyższym relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została pozytywnie oceniona przez EMA. Wnioskowane wskazanie jest jednak węższe od wskazania rejestracyjnego i uwzględnia jedynie niejodochwytnego raka brodawkowatego tarczycy.

#### Konkurencyjność cenowa

Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie lenwatynibem generuje [REDAKTOWANE] niż terapia komparatorem (sorafenibem).

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

Przyjmując liczebność populacji pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy (ICD-10: C73), która przyjmowałaby wnioskowaną terapię (lenwatynib) w ramach RDTL na podstawie opinii eksperta klinicznego – 100 pacjentów oraz zakładając,

*iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek przez 3 miesiące koszt finansowania ze środków publicznych wyniesie: ██████████ zł brutto.*

*Natomiast dla technologii alternatywnej (sorafenib) 3-miesięczny koszt finansowania ze środków publicznych wyniesie: 4,3 mln zł brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ) lub ██████████ zł brutto (cena na podstawie wniosku MZ). Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.*

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

*Wytyczne wskazują na lenwatinib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.*

*Jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wytyczne kliniczne wskazują: sorafenib, zarejestrowany w powyższym wskazaniu w procedurze centralnej. Lek ten nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu.*

#### **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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.93.2020 „Lenvima (lenwatinib) we wskazaniu: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73)”, data ukończenia: 2 września 2020 r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

***Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Eisai GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

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

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

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Eisai GmbH).*



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 215/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy  
(ICD 10: C73)

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

- *Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 4 mg,*
- *Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 10 mg,*  
*we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (ICD 10: C73).*

#### **Uzasadnienie**

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

*Wniosek dotyczy zastosowania leku Lenvima (lenwatynib), u pacjenta z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym rakiem oksyfilnym (z komórek Hurtle'a) tarczycy, w stadium T2NOM1, z licznymi, rozszanymi przerzutami do płuc. Dotychczas zastosowane leczenie to: tyreidektomia totalna (2012); videotorakoskopia (VATS) i resekcja klinowa przerzutu do płuca lewego (2018); 3 x jod-131 (2012, 2018, 2020).*

*Rak tarczycy z komórek Hurthla (HCC) jest nowotworem złośliwym zaliczanym do raków zróżnicowanych: według niektórych klasyfikacji stanowi on podtyp raka pęcherzykowego. Jest nowotworem bardzo rzadkim (tylko 3-5% ogółu zachorowań na raka tarczycy).*

*U ok. 5% chorych z rakiem tarczycy rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Około 5–15% pacjentów staje się opornych na terapię jodem radioaktywnym (RAI). Rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na terapię jodem promieniotwórczym uznaje się za wskazanie rzadkie. Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z krótszym przeżyciem (do 2,5–3,5 roku).*

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: Kish 2020*



(skuteczność praktyczna), Kim 2019 (bezpieczeństwo) oraz Gianoukakis 2018 (dłuższy okres obserwacji badania rejestracyjnego SELECT [Schlumberger 2015]). Zaktualizowana analiza danych dla całego badania SELECT (Gianoukakis 2018) wskazała, że terapia lenwatynibem spowodowała wydłużenie PFS w porównaniu z placebo (19,4 vs. 3,7 miesiąca), co jest zgodne z wynikami otrzymanymi w pierwotnym badaniu SELECT (18,3 vs. 3,6 miesiąca).

Mediana DOR (czasu trwania ogólnej odpowiedzi) dla wszystkich pacjentów z otrzymujących lenwatynib w fazie przedłużonej badania SELECT wynosiła 30,0 miesięcy i była podobna we wszystkich analizowanych podgrupach, z wyjątkiem pacjentów z większym rozmiarem guza oraz z przerzutami do mózgu i wątroby, u których wykazano istotnie krótszy DOR.

W badaniu Kish 2020, ORR (rzeczywisty odsetek obiektywnych odpowiedzi) w kohorcie nr 1 (pacjenci leczeni lenwatynibem do daty odcięcia danych) wyniosła 64,8% w tym 8,5% CR i 56,3% PR. 14,1% pacjentów doświadczyło SD (stabilizacji choroby), a u 14,1% pacjentów wystąpiła PD (progresja choroby). W kohorcie 2 (pacjenci w trakcie trwania badania przerwali terapię lenwatynibem i rozpoczęli leczenie II linii) ORR dla lenwatynibu zastosowanego w ramach I linii leczenia wyniósł 53,6%. Z kolei ORR dla terapii zastosowanych w ramach drugiej linii leczenia wyniósł 15,5%. W momencie zaprzestania zbierania danych 52 pacjentów zmarło: 34 leczonych sorafenibem, 1 leczony kabozantynibem i 17 otrzymujących inne terapie. Mediana PFS wyniosła: 14,0 miesięcy, 6-miesięczny PFS wystąpił u 86,0%, 12-miesięczny PFS wyniósł 60,3%, 18-miesięczny PFS wyniósł 21,2%, natomiast 24-miesięczny PFS wyniósł 2,1%.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Kim 2019 w grupie lenwatynibu najczęstszymi AE (działaniami niepożądanymi) z częstością powyżej 40% były biegunka (82,6%), nadciśnienie (78,3%), reakcja skórna dłoni i stóp (56,5%), utrata masy ciała (52,2%), białkomocz (47,8%) i anoreksja (43,5%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Lenvima. W związku z powyższym relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została pozytywnie oceniona przez EMA, jednak wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego.

#### Konkurencyjność cenowa

Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie lenwatynibem generuje [REDAKTOWANE] niż terapia komparatorem (sorafenibem).

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

Przyjmując liczebność populacji pacjentów z rakiem oksyfilnym tarczycy (ICD-10: C73), która przyjmowałaby wnioskowaną terapię (lenwatynib) w ramach RDTL – 10 pacjentów oraz zakładając, iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek przez 3 miesiące koszt finansowania ze środków publicznych wyniesie: ██████ zł brutto. Natomiast dla technologii alternatywnej (sorafenib) 3-miesięczny koszt finansowania ze środków publicznych wyniesie: 430 tys. zł brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ) lub ██████ zł brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

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

Wytyczne wskazują na lenwatynib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym oksyfilnym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wytyczne kliniczne wskazują: sorafenib, zarejestrowany w powyższym wskazaniu w procedurze centralnej. Lek ten nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu.

**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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.97.2020 „Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (ICD10: C73)”, data ukończenia: 2 września 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

***Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Eisai GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

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

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

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Eisai GmbH).*



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 216/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno - mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 300 mg /30 ml, we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno - mocznicowy (aHUS) (ICD - 10: D59.3).*

#### Uzasadnienie

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

*Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) to mikroangiopatia zakrzepowa z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną, spowodowana niekontrolowaną aktywacją układu dopełniacza, z dominującym w obrazie klinicznym upośledzeniem czynności nerek. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest przedwczesny zgon. W ciągu 3 lat od zachorowania na aHUS do ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek lub zgonu dochodzi u 40-50% chorych.*

*Pacjent, którego dotyczy wniosek nie spełnia kryteriów rozpoznania zespołu hemolityczno-mocznicowego (brak cech niewydolności nerek - prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy, podwyższone stężenie mocznika wskutek katabolizmu) i w związku z powyższym nie może w chwili obecnej być zakwalifikowany do leczenia ekulizumabem w ramach programu lekowego "Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego." Wobec nasilenia zmian mikroangiopatycznych na skórze, wywiadu krwawienia do pęcherzyków płucnych (przy drugim epizodzie przy zadowalającej ilości płytek), wykładników mikroangiopatii narządowej (trombocytopenia, podwyższone LDH, obniżenie stężenia haptoglobiny, obecność schistocytów w rozmazie, białkomocz, stężenie dopełniacza CH50 nieco poniżej normy) pacjent wypełnia wskazania do podania ekulizumabu w przebiegu mikroangiopatii zakrzepowej związanej z przeszczepem szpiku (jest to chory z izolowaną wznową ALL T-komórkową).*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Podstawę do oceny efektywności klinicznej i praktycznej stanowią 3 opublikowane badania (jednoramienne badanie prospektywne 2 fazy, badanie obserwacyjne na podstawie danych z rejestru chorych na aHUS oraz prospektywne badanie obserwacyjne pisujące wynik przedłużonej obserwacji uczestników wcześniejszych badań klinicznych. Wyniki badań wskazują na skuteczność ekulizumabu w odniesieniu do mikroangiopatii zakrzepowej oraz poprawy w zakresie funkcji nerek.

Produkt leczniczy Soliris (ekulizumab) był już przedmiotem oceny Agencji w 2020 r., w ramach RDTL we wskazaniu zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3). Zarówno Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii [ORP 147/2020; RPA 65/2020].

### Bezpieczeństwo stosowania

Większość raportowanych w trakcie badania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała charakter łagodny lub umiarkowany. Nie raportowano zgonów ani zakażeń meningokokowych.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona pozytywnie na etapie rejestracji leku.

### Konkurencyjność cenowa

Koszt 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Soliris (ekulizumab) jest bardzo wysoki.

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

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

Dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.95.2020 „Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: atypowy zespół hemolityczno - mocznicowy (aHUS) (ICD-10: D59.3)”, data ukończenia: 2 września 2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 217/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1)

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

- *Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg/5 ml,*
- *Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 400 mg/20 ml,*

*we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1).*

#### Uzasadnienie

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

*Rak gruczołowy odbytu jest bardzo rzadką jednostką chorobową, w związku z czym brakuje specyficznych wytycznych postępowania u pacjentów z takim rozpoznaniem. Bazując na dyskusji eksperckiej zamieszczonej w amerykańskich wytycznych NCCN 2.2020, dotyczących raka odbytu, w praktyce klinicznej zaleca się leczenie raka gruczołowego odbytu jak raka gruczołowego odbytnicy.*

*Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta z rakiem gruczołowym odbytu, z przerzutami do wątroby, brakiem mutacji w kodonie KRAS, NRAS, BRAF, po radioterapii, chemioterapii (5Fu + Le – L (nordycki)), obecnie w trakcie chemioterapii wg schematu FOLFOX4.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia zarówno dla wnioskowanej technologii jak i dla aktywnego komparatora.*

*Autorzy publikacji Bahl 2020 przedstawili dyskusję opartą na badaniach klinicznych II/III fazy, w której podkreślano skuteczność terapii anty-EGFR (panitumumab, cetuksymab), w leczeniu lewostronnego przerzutowego raka jelita grubego z RAS typu „dzikiego”, a jednocześnie brak korzyści z zastosowania*





ww. terapii w przypadku guzów zlokalizowanych po prawej stronie. Przytoczone przez autorów publikacji panele eksperckie (NCCN 2.2020 oraz ESMO 2016) również podkreślają fakt, że strona jelita z pierwotnie usytuowanym guzem ma znaczenie przy doborze terapii pierwszego rzutu. Brak jest danych uzasadniających rozróżnienie w drugiej i kolejnej linii leczenia. Publikacja Bahl 2020 nie stanowi dowodu naukowego na zastosowanie panitumumabu w leczeniu raka odbytu typu gruczołowego, aczkolwiek autorzy wskazali na to, że odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie może być uzależniona od pierwotnej lokalizacji zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego. Wymaga to przeprowadzenia dalszych, perspektywnych badań.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących analizowanej technologii lekowej nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu we wnioskowanej populacji.

U pacjentów w podeszłym wieku zgłaszano więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktu Vectibix w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (45% vs 32%) lub FOLFOX (52% vs 37%), niż w przypadku samej chemioterapii. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania wzrosła najbardziej zalicza się biegunkę u pacjentów otrzymujących Vectibix zarówno w skojarzeniu z FOLFOX, jak i FOLFIRI oraz odwodnienie i zatorowość płucną u pacjentów otrzymujących Vectibix w skojarzeniu z FOLFIRI.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest ██████████ niż wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████████ od terapii alternatywnej cetuxymabem.

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

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi opublikowanymi przez PTOK 2013, w roku 2010 odnotowano 232 przypadki raka odbytu. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% nowotworów, stąd liczebność tej populacji można oszacować na 24 osoby. Przerzuty odległe zdarzają się w ok. 10-15% przypadków. W oparciu o takie dane, przyjmując wariant maksymalny, szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. 4 osób.

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

W polskich wytycznych PTOK 2013 nie odniesiono się do leczenia biologicznego, co może wynikać z faktu, iż w chwili ich opublikowania terapie z zastosowaniem takich leków nie były jeszcze w Polsce dostępne. Z kolei wytyczne europejskie EMSO 2014 odnoszą się wyłącznie do leczenia raka kanału odbytu typu płaskonabłonkowego, aczkolwiek zaznaczono, że leczenie raka gruczołowego jest odmienne. Jedynie amerykańskie wytyczne NCCN z 2020 roku wskazują na możliwość leczenia gruczołowego raka odbytnicy panitumumabem, cetuksymabem oraz bewacyzumabem w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii (m.in. FOLFOX). Panitumumab oraz cetuksymab zalecane są wyłącznie w przypadku występowania genów RAS typu „dzikiego”, co jest zgodne z ich wskazaniami rejestracyjnymi. Z kolei wskazanie rejestracyjne bewacyzumabu nie precyzuje możliwości zastosowania leku w przypadku obecności lub braku mutacji genów RAS, w związku z czym wykluczono tę substancję z grupy potencjalnych komparatorów.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią 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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną będzie cetuksymab.

**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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.92.2020 „Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1)”, data ukończenia: 02.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Amgen 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:** (Amgen Europe B.V.).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 218/2020 z dnia 7 września 2020 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych  
w stopniu IV (ICD-10: C24)

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

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml,*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 140 mg/4ml,*

*we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1.*

### Uzasadnienie

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*W momencie rozpoznania u około 80% chorych na raka dróg żółciowych stwierdza się naciekanie naczyń, a u 35% przerzuty do węzłów chłonnych. Rokowanie jest zwykle złe — 50% chorych umiera w ciągu roku od rozpoznania. Zabiegi resekcyjne można wykonać w małej grupie, ściśle wyselekcjonowanych chorych. We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: dotychczasowe leczenie to w I linii gemcytabina + cisplatyna w II linii schemat XELOX, 2x radioembolizacja zmian (wtórne i pierwotne) w płacie wątroby. Obserwowana jest progresja kliniczna choroby oraz toksyczność hematologiczna chemioterapii.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: jednoramienne badanie II. fazy Kim 2020 (będące we wniosku uzasadnieniem dla finansowania ze środków publicznych), jednoramienne badanie II. fazy Gou 2019 i prospektywne badanie kohortowe I. fazy Ueno 2019.*

*W badaniu Kim 2020 w populacji ITT mediana OS wyniosła 14,2 mies., a w grupie pacjentów badanych nie osiągnięto mediany OS w okresie obserwacji.*



Porównując mediany OS w grupach pacjentów leczonych niwolumabem po jednej i po dwóch liniach leczenia oraz w zależności od ekspresji PD-L1, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. Mediana PFS wyniosła 3,7 mies. W populacji ITT i 4,0 mies. w badanej populacji. Podobnie jak w przypadku OS, w grupach pacjentów leczonych niwolumabem po jednej i po dwóch liniach leczenia nie stwierdzono IS różnic, jednak znamienne różnice wystąpiły w analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie ekspresji PD-L1. Przy punkcie odcięcia na poziomie  $\geq 1\%$ , stwierdzono IS dłuższe przeżycie bez progresji u chorych z wyższą ekspresją PD-L1 niż u chorych z ekspresją poniżej punktu odcięcia (mediana PFS 10,4 vs 2,3 miesięcy). Na podstawie informacji otrzymanych od MZ nie można określić poziomu PD-L1 u pacjenta.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) 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.). W badaniu Kim 2020 zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 i 4 wystąpiły u 9 pacjentów (17%). Do najczęściej występujących TRAEs stopnia 3 i 4 wymienianych w badaniu należały: hiponatremia (6%) i podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej (4%). Stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym u 52% badanych. Ponadto zaobserwowano 2 AEs związane z układem odpornościowym 3 stopnia: po jednym przypadku zapalenia okrężnicy i niewydolności nadnerczy. W wyniku AEs związanych z układem odpornościowym u 6 pacjentów przerwano podawanie leku, a jednego pacjenta całkowicie wyłączono z leczenia.

#### 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.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyznaczony na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ.

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

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

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem, pacjent był leczony w I linii przy pomocy gemcytabiny z cisplatyną, a w II linii otrzymał schemat XELOX (kapecytabina + oksalipatyna). Pacjent był również dwukrotnie poddany radioembolizacji zmian wtórnych i pierwotnych w płacie wątroby. Jak wynika ze zlecenia, chory znajduje się w stanie progresji oraz występuje u niego toksyczność hematologiczna po zastosowanej chemioterapii. Brak informacji o stwierdzonych mutacjach lub przeprowadzonych badaniach molekularnych.

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, w którym wskazano, że 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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.98.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)”, data ukończenia: 2 września 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 219/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia

*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 nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia.*

#### Uzasadnienie

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

*Rak nerkowokomórkowy stanowi ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko u < 20%.*

*Wniosek dotyczy pacjentki chorej na raka jasnokomórkowego z przerzutami do płuc, po jednostronnej nefrektomii z limfadenektomią. Obecnie pacjentka jest w stanie progresji choroby, po I linii leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (w ramach badania klinicznego).*

*Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” kabozantynib jest stosowany w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu, aksytynib lub pazopanibu. Nie ma zatem możliwości zrefundowania terapii kabozantynibem po terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem. Pacjentka nie ma też dostępnych żadnych innych refundowanych opcji terapeutycznych.*

*W ramach dotychczasowych ocen wskazanego produktu leczniczego Rada Przejrzystości uznała m.in. za zasadne finansowanie leku w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych w III linii leczenia u pacjenta leczonego w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, w związku z brakiem dostępności leczenia w ramach programu lekowego (opinia z dnia 12 listopada 2019 r.).*





### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kabozantynib jest inhibitorem licznych receptorów kinaz tyrozynowych, w tym MET i VEGF. Lek Cabometyx jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów: 1) nieleczonych wcześniej, z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka; 2) u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

W analizowanym przypadku u pacjentki w pierwszej linii zastosowano niwolumab i ipilimumab, stąd oceniane wskazanie nie mieści we wskazaniu zarejestrowanym.

Ocenę skuteczności kabozantynibu w II linii leczenia po wcześniejszym niepowodzeniu immunoterapii oparto o 5 badań retrospektywnych. Łącznie kabozantynib zastosowano u 60 osób. Wyniki raportowano jednak dla pacjentów stosujących w pierwszej linii immunoterapię z wykorzystaniem różnych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, zarówno w monoterapii, jak i w schematach złożonych (w tym również niwolumab + ipilimumab). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji raportowana w badaniu Shah 2019 wyniosła 15,2 mies. (95%CI: 7,9; NR). W badaniu McGregor 2020 podano wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii – 8,1 mies. (95%CI 3,6; 15,0). Mediana czasu do przerwania leczenia oszacowana w badaniu Graham 2019 wyniosła 11,4 mies. (95%CI: 6,8; 15,0). Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia w badaniach opisanych w publikacjach Shah 2019, Graham 2019 i McGregor 2020 wynosiło odpowiednio 74% (95%CI: 54; 100), 83% (95%CI: 27; 97) i 55% (95%CI: 32; 73). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi raportowano z kolei na poziomie 33% (Barata 2018), 50% (Graham 2019), 47% (Shah 2019) i 43% (McGregor 2020).

Wytyczne EAU 2019 (aktualizacja 2020) rekomendują, by u pacjentów leczonych wcześniej połączeniem ipilimumabu z niwolumabem (leczenie standardowe dla I linii, obok terapii pembrolizumabem z aksytynibem), w II leczenia stosować terapię celowaną jakimkolwiek VEGF-TKI, niestosowanym wcześniej (zalecenie oparte na opinii ekspertów).

Według wytycznych ESMO 2019 (aktualizacja 2020) u pacjentów uprzednio leczonych z zastosowaniem rekomendowanych opcji leczenia, czyli ipilimumab + niwolumab albo pembrolizumab + aksytynib, w drugiej linii leczenia zalecana jest terapia VEGF-TKI (siła dowodów III, stopień rekomendacji B), bez określenia opcji preferowanej. Podkreślono też, że dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji leczenia wskazanych opcji z I linii są ograniczone, a istniejące perspektywne doniesienia

dotyczące stosowania VEGF-TKI w II linii leczenia po niepowodzeniu I linii opartej na immunoterapii ograniczają się do aksytynibu, kabozantynibu i tywozanibu, które były badane zazwyczaj u pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii. Z kolei w rekomendacjach NCCN 2020, u pacjentów w IV stadium zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, kabozantynib został wskazany jako preferowana opcja leczenia w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby (kategoria 1). Wytyczne te jako terapię preferowaną pierwszej linii wymieniają ipilimumab + niwolumab, aksytynib + pemrolizumab oraz kabozantynib.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W świetle ChPL najczęstsze ciężkie działania niepożądane (występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów) związane ze stosowaniem leku Cabometyx w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, odwodnienie, hiponatremia, nudności, zmniejszone łaknienie, zatorowość, zmęczenie, hipomagnezemia, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Dla wskazania, którego dotyczy wnioski, EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Zgodnie jednak z informacją przedstawioną przez EMA, skala efektów stosowania kabozantynibu w zaawansowanym raku nerki jest klinicznie istotna i jest to opcja terapeutyczna w grupie pacjentów z wysoce niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi. Skutki uboczne stosowania leku Cabometyx są zaś podobne do innych inhibitorów kinazy tyrozynowej i uważa się je za możliwe do opanowania (z uwzględnieniem konieczności redukcji dawki). Korzyści płynące ze stosowania produktu Cabometyx przewyższają zatem ryzyko.

#### Konkurencyjność cenowa

W świetle zlecenia Ministerstwa Zdrowia koszt netto 3-miesięcznej terapii jest wysoki (██████████).

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

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki po niepowodzeniu w I linii terapią nierefundowaną ze środków publicznych, stąd nie ma możliwości określenia na podstawie dostępnych danych liczebności populacji docelowej.

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

Pacjentka, której dotyczy wnioski, nie spełnia kryteriów rozpoczęcia leczenia substancjami czynnymi stosowanymi w programie lekowym. Przyjmując za wytycznymi NCCN 2020 kabozantynib jako jedyną preferowaną opcję leczenia II linii, można przyjąć, że dla wnioskowanej technologii brak jest aktywnego

*komparatora. Z kolei uwzględniając wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2020), które nie przewidują opcji preferowanych spośród VEGF-TKI, ale wskazują na istnienie badania dla aksytynibu po niepowodzeniu inhibitorów punktów kontrolnych, oraz wytyczne NCCN 2020, w których aksytynib wprowadzie nie jest opcją preferowaną, ale rekomendacja dotycząca jego stosowania oparta jest na dowodach wysokiej jakości, jako potencjalną technologię alternatywną dla ocenianej technologii lekowej przyjęto aksytynib. Wyniki dotyczące skuteczności komparatora są zbliżone do kabozantynibu.*

*Uwzględniając, że obecnie brak jest w Polsce technologii refundowanych w II linii leczenia po terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem, opisywanej w najnowszych wytycznych jako rekomendowana, jak również dostępne dowody naukowe oraz wytyczne europejskie i amerykańskie, wskazujące na kabozantynib jako preferowaną w takim przypadku opcję leczenia, w ocenie Rady Przejrzystości oceniany wniosek należy uznać za zasadny.*

#### **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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.96.2020 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia”, data ukończenia: 02.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Ipsen 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:** (Ipsen Poland Sp. z o.o.).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 220/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka  
(ICD10: C83.8)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde á 25 mg, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8).*

#### Uzasadnienie

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

*Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Dowody naukowe mające potwierdzać skuteczność kliniczną lenalidomidu pochodzą z badania randomizowanego i badań jednoramiennych II fazy. W badaniu randomizowanym stosowanie lenalidomidu związane było z istotnie statystycznym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby, niż stosowanie leków w ramach wyboru lekarza.*

*W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne (SRP 56/2019), natomiast Prezes Agencji za niezasadne (RPA 54/2019). Lek jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.*



### Bezpieczeństwo stosowania

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka opiera się przede wszystkim na danych pochodzących od 254 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy II z grupą kontrolną, MCL-002. Ciężkie działania niepożądane, które w badaniu MCL-002 obserwowano z większą częstością (z różnicą co najmniej 2 punktów procentowych) w grupie otrzymującej lenalidomid, w porównaniu do grupy kontrolnej to: neutropenia (3,6%), zatorowość płucna (3,6%), oraz biegunka (3,6%).

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona pozytywnie przez EMA na etapie rejestracji.

### Konkurencyjność cenowa

Koszt 3 miesięcznej terapii jest wysoki.

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

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

Zgodnie z wytycznymi, brak jest standardu postępowania w nawrotach lub opornej postaci MCL. Wybór terapii powinien zależeć od wieku i stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniej zastosowanego leczenia. Lenalidomid został wymieniony jako opcja zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z rytuksymabem. Rekomendacje europejskie podkreślają, iż lenalidomid może uzyskać podobną skuteczność jak ibrutynib.

Pacjent, którego dotyczy zlecenie otrzymała wszystkie możliwe do zastosowania, a także wymienione w wytycznych terapie, w związku z czym nie ma aktywnego komparatora w ocenianym wskazaniu.

### **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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.106.2020 „Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8)”, data ukończenia: 3 września 2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 221/2020 z dnia 7 września 2020 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Przeciwdziałanie wykluczeniu społecznemu i zawodowemu w Gminie Miejskiej Mielec w latach 2021-2025”

*Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej Program profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Przeciwdziałanie wykluczeniu społecznemu i zawodowemu w Gminie Miejskiej Mielec w latach 2021-2025”.*

#### Uzasadnienie

##### Główne argumenty decyzji

*Program był już opiniowany przez RP w sierpniu 2019. Zwrócono uwagę na zamiar realizowania interwencji, dla których brak jest dowodów naukowych wskazujących na zasadność ich zastosowania w profilaktyce pierwotnej. Tymczasem poprawiony program przewiduje nadal badanie ekg, badanie echokardiograficzne przekłatkowe, próbę wysiłkową, badanie ekg metodą Holtera i badanie echokardiograficzne obciążeniowe.*

*Rada wyraziła obawę, iż program może powielać istniejące świadczenia gwarantowanych. W poprawionej wersji autorzy programu stwierdzają gołostownie, iż program stanowi uzupełnienie Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (ChUK) nie przedstawiając jednak jakiegokolwiek argumentu. Tymczasem stanowi oczywistą duplikację działań finansowanych przez NFZ. W zamach profilaktyki ChUK.*

*W opinii Prezesa AOTMiT do poprzedniej wersji programu zawarto 6 zasadniczych uwag. Wnioskodawca uwzględnił zaledwie jedną i jedną częściowo. Natomiast 4 pozostałych uwag Prezesa w nowej wersji nie uwzględnił.*

##### Publikacje z badań skuteczności zdrowotnej analogicznego programu profilaktycznego (profilaktyki pierwotnej)

*Wnioskodawca nie przytoczył jakiegokolwiek badania klinicznego wskazującego, iż interwencje, które planuje zastosować w ocenianym programie mogą zmniejszać śmiertelność. Brak powołania się na wyniki badań, które uzasadniałyby zaproponowany zakres badań.*



Ocena zasadności realizacji takiego programu dokonana przez niezależną organizację analizującą wyniki programów profilaktycznych (w tym co najmniej USPSTF, i Cochrane Collaboration)

Ani USPSTF ani Cochrane nie polecają stosowania wielu z interwencji zaproponowanych w programie.

Zasadnicze zastrzeżenia wynikające z badań naukowych

Wiele z zaproponowanych badań nie znajduje potwierdzenia jako interwencje stosowane w profilaktyce pierwotnej.

Zgodność organizacji proponowanego programu z organizacją programów uznawanych za skuteczne

Przedstawiony materiał nie analizuje jakie warunki organizacyjne muszą być spełnione by uzyskać wyniki zbliżone do uzyskanych w badaniach, gdyż takich badań nie zidentyfikowano.

Poziom równości dostępu osób spełniających kryteria włączenia do programu

Program zakłada objęcie opieką osób nie objętych stałą opieką kardiologiczną. Jest to zaskakujące, gdyż sugeruje, iż dla skuteczności profilaktyki pierwotnej niezbędna jest stała opieka kardiologiczna. Nie przeoczono jednak jakiegokolwiek badania wspierającego taką tezę.

**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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.76.2020 „Program profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Przeciwdziałanie wykluczeniu społecznemu i zawodowemu w Gminie Miejskiej Mielec w latach 2021-2025”, data ukończenia: wrzesień 2020, Aneksu do raportów szczegółowych „Programy z zakresu profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych – wspólne podstawy oceny”, luty 2013 r. oraz Raportu oceny o nr OT.440.8.2017 dot. programu polityki zdrowotnej pn. „Ogólnopolski program profilaktyki w zakresie miażdżycy tętnic i chorób serca poprzez edukację osób z podwyższonymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (KORDIAN)”.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 222/2020 z dnia 7 września 2020 roku

o projekcie programu „Populacyjno-przesiewowe wykrywanie rodzin z wysoką dziedziczną predyspozycją do rozwoju nowotworu w Gminie Wieluń na lata 2020-2023”

*Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Populacyjno-przesiewowe wykrywanie rodzin z wysoką dziedziczną predyspozycją do rozwoju nowotworu w Gminie Wieluń na lata 2020-2023.*

#### Uzasadnienie

*W ramach projektu programu zaplanowano przeprowadzenie następujących interwencji: działania informacyjno-edukacyjne, badanie ankietowe, badanie DNA wraz z konsultacją lekarską i genetyczną.*

*W treści projektu, w sposób niejasny odniesiono się do kryteriów kwalifikacji do programu. Kryterium włączenia ma być określone „na podstawie ankiet”. Nie wskazano ile kryteriów i jakie należy spełnić, aby u uczestnika stwierdzono „wysoką genetyczną predyspozycję do nowotworów.” Nie wskazano liczby osób, które zostaną zakwalifikowane do badań DNA. W programie przewidziano konsultację lekarską wraz z pobraniem materiału do badań genetycznych. Nie wskazano jednak żadnych szczegółów dot. ww. interwencji. Nie jest jasne jakie konkretnie badania genetyczne zostaną przeprowadzone. Planowany sposób i warunki udzielania świadczeń nie zostały opisane w sposób wystarczający. Koszty jednostkowe udziału w programie nie zostały precyzyjnie opisane.*

#### 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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.77.2020 „Populacyjno-przesiewowe wykrywanie rodzin z wysoką dziedziczną predyspozycją do rozwoju nowotworu w Gminie Wieluń na lata 2020-2023”, data ukończenia: wrzesień 2020 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy z zakresu wczesnego wykrywania nowotworów uwarunkowanych genetycznie – wspólne podstawy oceny”, marzec 2018 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 223/2020 z dnia 7 września 2020 roku

w sprawie opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach narządowych: nowotwory urologiczne – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67)

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie koncepcję kompleksowej opieki onkologicznej – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego, pod warunkiem:*

- *połączenia jej z modelem kompleksowej opieki uroonkologicznej, obejmującej pacjentów z innymi nowotworami urologicznymi (przede wszystkim z rakiem prostaty i rakiem nerki);*
- *wprowadzenia obowiązku monitorowania efektywności klinicznej i finansowej opisanego rozwiązania;*
- *uwzględnienia organizacji unitów uroonkologicznych w procesie tworzenia Krajowej Sieci Onkologicznej.*

#### Uzasadnienie

#### **Cel opracowania analitycznego**

*Niniejsze opracowanie stanowi kontynuację realizacji prac nad zleceniem Ministra Zdrowia dotyczących opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych kompleksowej opieki onkologicznej w zakresie nowotworów narządowych, tj.: raka piersi, raka płuca, raka jelita grubego, raka prostaty, ginekologii onkologicznej. Dnia 14.01.2020 r. rozszerzono zakres zlecenia o wypracowanie analogicznych rozwiązań dla nowotworów urologicznych (ICD-10: C64, C67) i wskazano, iż podjęte działania mają służyć wypracowaniu z udziałem ekspertów dziedzinowych następujących elementów:*

- *modelu ośrodka koordynującego, uwzględniając warunki organizacyjne dla wyspecjalizowanych jednostek typu „centra narządowe”;*
- *warunków realizacji dla świadczeń diagnostycznych, terapeutycznych i monitorowania;*
- *zestawu mierników oceny diagnostyki i leczenia (w odniesieniu do struktury, procesów i wyniku).*



## **Problem zdrowotny**

Rak pęcherza moczowego należy do najczęściej występujących nowotworów u starszych osób – jest czwarty pod tym względem wśród mężczyzn i ósmy wśród kobiet. Nowotwory pęcherza moczowego rozpoznawane są głównie u mężczyzn po 45. roku życia (98% przypadków). Nowotwór ten trzykrotnie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, w momencie rozpoznania u około 75-85% chorych nowotwór ograniczony jest do pęcherza moczowego. U pozostałych 15-25% choroba jest stwierdzana w stadium z przerzutami odległymi. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 7 293 nowych zachorowań i 3 955 zgonów spowodowanych nowotworem złośliwym pęcherza moczowego.

Etiologia raka pęcherza moczowego nie jest w pełni poznana. Wśród głównych czynników zwiększających ryzyko zachorowania na RPM wyróżnia się m.in. palenie tytoniu (odpowiada za ~50-65% wszystkich przypadków tej choroby). Profilaktyka pierwotna polega na eliminowaniu narażenia na czynniki zewnętrzne, szczególne znaczenie ma walka z uzależnieniem od nikotyny.

## **Kierunki optymalizacji modelu opieki koordynowanej nad pacjentami z rakiem pęcherza moczowego**

W wyniku przeprowadzonej analizy odnaleziono szereg informacji, na podstawie których opisano organizację opieki onkologicznej, w których diagnostyką i leczeniem nowotworów zajmują się wyspecjalizowane jednostki. Leczenie nowotworów może odbywać się także w szpitalach ogólnych, ale opieka onkologiczna opiera się na multidyscyplinarnym podejściu – współpracy między specjalistami i ośrodkami. Sytuacje poszczególnych pacjentów omawiane są na spotkaniach zespołu multidyscyplinarnego. Składy zespołów we wszystkich krajach są podobne – zawsze wymagana jest obecność urologa, onkologa klinicznego oraz onkologa-radioterapeuty. Dodatkowo na spotkaniach pojawiają się m.in. specjaliści medycyny nuklearnej, radiologii, patomorfologdy, pielęgniarki, psychoonkolodzy, pracownicy socjalni. Ponadto, w szwedzkim zespole multidyscyplinarnym istnieje funkcja koordynatora. Ramy czasowe realizacji świadczeń oraz badań diagnostycznych różnią się między opisanymi krajami. W trakcie analiz odnaleziono także informacje na temat wskaźników i mierników jakości opieki onkologicznej nad pacjentem z rakiem pęcherza moczowego.

## **Ścieżki postępowania diagnostyczno-terapeutycznego**

W celu zdefiniowania procedur medycznych stosowanych w diagnostyce oraz leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego z uwzględnieniem poziomów systemu, na których są one realizowane (POZ, AOS, LSZ), a także wychwycenia punktów decyzyjnych oraz zaproponowania zmian

w tym zakresie, opracowano ścieżki postępowania diagnostyczno-terapeutycznego na podstawie odnalezionych rekomendacji krajowych i zagranicznych. Opracowane ścieżki zostały skonsultowane z Ekspertami dziedzinowymi. Projekt obejmuje następujące ścieżki postępowania:

- diagnostyka krwimoczu;
- diagnostyka kompleksowa raka pęcherza moczowego:
  - diagnostyka kompleksowa w kierunku raka pęcherza moczowego;
  - kontynuacja diagnostyki dla niejednoznacznych wyników cystoskopii i cytologii moczu;
  - kontynuacja diagnostyki/leczenia dla nienaciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego;
  - kontynuacja diagnostyki/leczenia dla naciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego;
- leczenie nienaciekającego raka pęcherza moczowego (NMIBC):
  - leczenie wg grup ryzyka;
  - niepowodzenie leczenia;
- leczenie naciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego (MIBC):
  - stopień zaawansowania II-III A;
  - stopień zaawansowania III B;
  - stopień zaawansowania IV A;
  - stopień zaawansowania IV B;
- monitorowanie po leczeniu raka pęcherza moczowego:
  - monitorowanie po leczeniu dopęcherzowym i cystektomii – NMIBC;
  - monitorowanie po leczeniu zachowującym pęcherz i cystektomii – MIBC.

#### Struktura ośrodków raka pęcherza moczowego

Tworzenie ośrodków specjalizujących się w leczeniu chorób nowotworowych konkretnego narządu jest odpowiedzią na potrzebę zwiększenia skuteczności w walce z chorobami nowotworowymi. Jak wynika z Koncepcji KSO, na osiągnięcie dobrych efektów leczenia nowotworów wpływa m. in. optymalizacja procesów leczniczych i diagnostycznych, obejmująca w szczególności specjalizację ośrodków, łączenie różnych metod leczenia oraz systematyczna ocena wyników leczenia na poziomie poszczególnych placówek. Centra rządowe powinny powstawać w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych z zakresu Onkologii oraz o dane epidemiologiczne. Główne założenia funkcjonowania centrów rządowych obejmują określenie wymagań jakościowych i organizacyjnych dla wybranych świadczeń gwarantowanych, określenie doświadczenia wymaganego do diagnozowania i leczenia zaawansowanych przypadków nowotworów (zdefiniowanego głównie przez liczbę wykonanych badań

*i zabiegów operacyjnych), możliwość wykonania świadczeń o jak najwyższej jakości, a także możliwość prospektywnego monitorowania wskaźników leczenia onkologicznego poprzez mierniki oceny prowadzenia diagnostyki i leczenia onkologicznego. Przedstawiony w opracowaniu model kompleksowej i koordynowanej opieki nad pacjentem z rakiem pęcherza moczowego opiera się na aktualnych rozwiązaniach, z doszczegółowieniem sposobu koordynacji procesu diagnostyczno-terapeutycznego między centrami kompetencji, a ośrodkami współpracującymi na niższych poziomach referencyjności. Moduły diagnostyczne, terapeutyczne i monitorowania opracowane zostały na bazie obowiązujących rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie wykazów świadczeń gwarantowanych.*

*Optymalny model organizacji sieci Ośrodków Raka Pęcherza Moczowego powinien zakładać, że będą to ośrodki o najwyższym poziomie referencyjności, zapewniające pacjentom dostęp do wysokiej jakości opieki z zastosowaniem najnowszych metod leczenia, rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej.*

*Stworzenie ośrodków koordynujących ma istotne znaczenie przy optymalizacji ścieżki chorego w systemie, standaryzacji i zarządzania procesem rozpoznawania i leczenia oraz planowania i monitorowania skuteczności zastosowanych interwencji u pacjentów. Ośrodki te powinny podlegać okresowej weryfikacji na podstawie wystandaryzowanych wskaźników efektów leczenia. Rezultaty takiej oceny powinny być podstawą przy kontraktowaniu kolejnych świadczeń. Instytucje, które nie dysponują odpowiednim doświadczeniem w zakresie leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową powinny współpracować z ośrodkami kompetentnymi w sposób zapewniający – w razie konieczności – możliwość przekazania do nich pacjentów.*

*Model Centrów kompetencji raka pęcherza moczowego (Bladder Cancer Units, BLCU), odzwierciedla ideę niesienia maksymalnego poziomu specjalistycznej opieki w zakresie diagnozowania i leczenia, w tym leczenia skojarzonego z użyciem metod chirurgicznych, systemowych oraz radioterapii. W założeniu BLCU nie będą tworzyły samodzielnych ośrodków. Będą one powstawać w obrębie już funkcjonujących podmiotów leczniczych, spełniających określone warunki. Z pracujących na oddziale urologów, 3–4 mogłoby być wyodrębnionych do zadań w obrębie BLCU, a jeden z nich byłby wyznaczony na kierownika. Wszystkie ośrodki posiadające status Centrum kompetencji raka pęcherza moczowego muszą prowadzić program monitorowania bezpieczeństwa oraz skuteczności diagnostyki i leczenia pacjenta z RPM. Weryfikacja oceny efektywności i interpretacja wyników kompleksowej opieki nad pacjentami ma na celu wystandaryzowanie ogólnego poziomu jakości udzielanych świadczeń oraz ciągłe doskonalenie poprzez wyszukiwanie błędów*

*i ich korygowanie. W obrębie województwa powinno funkcjonować przynajmniej jedno centrum kompetencji raka pęcherza moczowego.*

*Funkcjonowanie takiej sieci ośrodków wymaga odmiennego systemu finansowania. Finansowanie pojedynczych świadczeń udzielanych pacjentom jest niewystarczające, gdyż nie uwzględnia wielu innych zadań niezbędnych do optymalnego funkcjonowania ośrodków, takich jak np. opracowywanie dokumentacji i informacji dla pacjentów, przygotowanie systemu IT, koordynacja, zarządzanie jakością.*

### **Warunki szczegółowe realizacji świadczeń onkologicznych dla poszczególnych poziomów opieki**

*W ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), zaproponowano produkt diagnostyki krwiomoczu/krwinkomoczu z lub bez objawów ze strony dolnych dróg moczowych oraz diagnostyki podstawowej wykluczającej obecność nowotworu pęcherza moczowego, gruczołu krokowego, nerki, urotelialnego raka górnych dróg moczowych oraz pierwotnego raka cewki moczowej. Produkt mógłby być realizowany w ramach POZ w przypadku pacjentów zgłaszających się z nieswoistymi objawami, które mogą wskazywać na podejrzenie nowotworu złośliwego układu moczowego, w tym RPM. Zaproponowany produkt obejmuje procedury, które obecnie mogą być wykonywane w ramach POZ: podstawowe badania laboratoryjne, obrazowe (USG) i mikrobiologiczne (posiew moczu), a także dodatkowe procedury niezbędne do oceny pacjenta pod względem wykluczenia choroby nowotworowej, jak np. badanie palcem odbytu (DRE). Dodatkowo w produkcie wyszczególniono dwie procedury, które mogłyby być finansowane w ramach fee-for-service, pod warunkiem podejrzenia nowotworu w zakresie układu moczowo-płciowego w badaniu USG: rezonans magnetyczny miednicy, pęcherza, prostaty (kod 88.95) oraz urografia TK (brak kody). Możliwość skierowania przez lekarzy POZ na powyższe badania mogłoby przyczynić się do ułatwienia i przyspieszenia dalszego postępowania w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.*

*W ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) zaproponowano 3 produkty wchodzące w skład Kompleksowej opieki onkologicznej nad świadczeniobiorcą z nowotworem pęcherza moczowego:*

- 1. Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem pęcherza moczowego – moduł diagnostyka w kierunku raka pęcherza moczowego;*
- 2. Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem pęcherza moczowego – moduł monitorowanie po leczeniu raka pęcherza moczowego;*

3. *Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem pęcherza moczowego – moduł leczenie dopęcherzowe nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego (NMIBC).*

*Produkty te mogłyby być realizowane w ośrodkach współpracujących z Centrum kompetencji. Zupełnie nowe podejście organizacyjne dotyczy świadczeń chemioterapii dopęcherzowej udzielanej w AOS. Obecnie dopęcherzowa chemioterapia realizowana jest w ramach leczenia szpitalnego (w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji). Zgodnie z opinią Ekspertów świadczenia w zakresie chemioterapii dopęcherzowej mogłyby być udzielane w ramach AOS w poradni urologicznej, spełniającej warunki podawania cytostatyków. Takie rozwiązanie mogłoby odciążyć oddziały urologiczne i jeszcze bardziej zwiększyć dostępność tej metody leczenia w najbliższym otoczeniu pacjenta.*

*W wyniku analizy wytycznych klinicznych oraz weryfikacji świadczeń/procedur medycznych (diagnostycznych i terapeutycznych) uwzględnionych w wykazach świadczeń gwarantowanych w zakresach: POZ, AOS, LSZ, określono procedury, które mogłyby być udzielane w ramach AOS:*

- 57.35 – Przewlekła diagnostyka fotodynamiczna (PDD);*
- brak kodu – Przewlekła diagnostyka z obrazowaniem wąską wiązką – Narrow Band Imaging (NBI) (po ewentualnej kwalifikacji);*
- 57.331 – Uretrocystoskopia cystoskopem sztywnym z biopsją;*
- 57.332 – Uretrocystoskopia cystoskopem giętkim z biopsją.*

*Ponadto część procedur realizowanych w AOS wymaga ponownego zdefiniowania i nowej wyceny, dotyczy to m.in.: urografii TK oraz urografii MR. Obecnie metody te nie są wyszczególnione w katalogach NFZ. Zasadne wydaje się rozważenie ustalenia nowych kodów i wycen dla wymienionych procedur, w celu uniknięcia sprawozdawania ich osobno jako urografię i TK/MR.*

*W produkcie zaproponowano zróżnicowanie procedury cystoskopii na dwie osobne procedury wykonywane przy użyciu sztywnych lub giętkich narzędzi, co powinno wiązać się z dokonaniem nowej wyceny poszczególnych procedur.*

*W ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (LSZ) zaproponowano 2 produkty wchodzące w skład Kompleksowej opieki onkologicznej nad świadczeniobiorcą z nowotworem pęcherza moczowego:*

- 1. Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem pęcherza moczowego – produkt dedykowany Centrum kompetencji raka pęcherza moczowego;*
- 2. Kompleksowej opieki onkologicznej nad świadczeniobiorcą z nowotworem pęcherza moczowego – produkt dedykowany Ośrodkowi satelitarnemu leczenia raka pęcherza moczowego;*

W wyniku analizy wytycznych klinicznych oraz weryfikacji świadczeń/procedur medycznych (diagnostycznych i terapeutycznych) uwzględnionych w wykazach świadczeń gwarantowanych w zakresach: POZ, AOS, LSZ, określono procedury, które mogłyby być udzielane w ramach LSZ:

- brak kodu – Przewodkowa diagnostyka z obrazowaniem wąską wiązką – Narrow Band Imaging (NBI) (po ewentualnej kwalifikacji);
- 99.851 – Hipertermia jako metoda towarzysząca innym metodom leczniczym (hipertermia w czasie chemioterapii) (po ewentualnej kwalifikacji);
- brak kodu – Elektromotoryczna dystrybucja leku (EMDA) (po ewentualnej kwalifikacji);
- brak kodu – Cystektomia wykonywana z asystą robota (po ewentualnej kwalifikacji).

Analogicznie jak w AOS, część procedur wymaga ponownego zdefiniowania i nowej wyceny, dotyczy to: urografii TK, urografii MR, FDG-PET/TK, cystoskopii z użyciem cystoskopu sztywnego oraz cystoskopii z użyciem cystoskopu giętkiego. Obecnie metody te nie są wyszczególnione w katalogach NFZ. Zasadne wydaje się rozważenie ustalenia nowych kodów i wycen dla wymienionych procedur.

Dodatkowo w kwestii cystoskopii przewodkowej sugeruje się zrównanie wycen zabiegów realizowanych w ramach AOS i LSZ, co powinno skłaniać do wykonywania ich w trybie ambulatoryjnym.

#### Analiza wpływu organizacji koordynowanej opieki onkologicznej na budżet płatnika publicznego

W związku ze stale rosnącą zachorowalnością na raka pęcherza moczowego dalszy wzrost kosztów diagnostyki i leczenia jest zjawiskiem nieuniknionym. Wprowadzenie modelu kompleksowej i koordynowanej opieki nad pacjentem z rakiem pęcherza moczowego opiera się na aktualnych rozwiązaniach z doszczegółowieniem sposobu koordynacji procesu diagnostyczno-terapeutycznego między centrami kompetencji, a ośrodkami współpracującymi na niższych poziomach referencyjności (konceptcja Krajowej Sieci Onkologicznej). Moduły diagnostyczne, terapeutyczne i monitorowania opracowane zostały na bazie obowiązujących rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie wykazów świadczeń gwarantowanych. Precyzyjne oszacowanie skutków finansowych oraz korzyści wynikających z zaproponowanych zmian możliwe będzie dopiero po wdrożeniu rozwiązań do systemu opieki zdrowotnej. Głównymi ograniczeniami dla oszacowanych kosztów są m.in.: brak informacji na temat grup ryzyka i stopnia zaawansowania choroby nowotworowej u pacjentów, nieuwzględnienie dodatkowych kosztów leczenia powikłań/skutków ubocznych poszczególnych metod terapii, brak informacji na jakim etapie znajdują się leczeni pacjenci, co wiąże się z brakiem możliwości oszacowania kosztów follow-up. Trudno również ocenić jaki wolumen świadczeń będzie realizowany przez



centra kompetencji, a jaki przez ośrodki współpracujące, co w konsekwencji uniemożliwia zastosowanie współczynników korygujących przy szacowaniu przyszłych kosztów. Ponadto należy uwzględnić, że finansowanie pojedynczych świadczeń udzielanych pacjentom jest niewystarczające, gdyż nie uwzględnia wielu innych zadań niezbędnych do optymalnego funkcjonowania ośrodków, takich jak np. opracowywanie dokumentacji i informacji dla pacjentów, przygotowanie systemu IT, koordynacja, zarządzanie jakością.

### **Uwagi końcowe**

Kompleksowa opieka onkologiczna w raku pęcherza moczowego ma stanowić punkt wyjścia do efektywnej, sprawnej i skutecznej diagnostyki, a w późniejszym etapie – leczenia tej choroby w ramach koordynacji działań jednostek zaangażowanych w opiekę nad pacjentem. Realizacja i koordynacja opieki w diagnostyce i leczeniu powinna przełożyć się na poprawę skuteczności leczenia onkologicznego m.in.: dłuższe przeżycie pacjentów, zminimalizowanie działań niepożądanych leczenia. Pozytywne doświadczenia wynikające z dotychczas uruchomionych modeli kompleksowej opieki i złożoność metod wykorzystywanych w leczeniu tego typu nowotworów uzasadniają potrzebę prowadzenia prac nad poszukiwaniem rozwiązań organizacyjnych zapewniających pacjentom sprawnie zarządzany system opieki skoordynowanej. Kompleksowość umożliwia także monitorowanie jakości procesu, a jej ocena może być element motywacyjnym, sprzyjającym wyzwaniu mechanizmów samoorganizacji i wewnętrznych procesów poprawy jakości (np. czas wykonania procedur, skuteczność i bezpieczeństwo, satysfakcja pacjentów).

Z uwagi, że RPM jest tylko jednym z nowotworów, którym zajmuje się urologia, należy wprowadzić całościowe podejście do kompleksowego leczenia nowotworów urologicznych. Rozwiązaniem optymalnym jest organizacja kompleksowej opieki dla raka gruczołu krokowego, raka pęcherza moczowego i raka nerki, w ramach jednego specjalistycznego centrum uroonkologii, w którym mogą być realizowane poszczególne obszary terapeutyczne – urologia, chemioterapia, radioterapia.

Wypracowanie modelu kompleksowej organizacji udzielania świadczeń onkologicznych przez podmioty lecznicze typu kompleksowe ośrodki leczenia nowotworów urologicznych oraz mierniki oceny diagnostyki i leczenia stanowią odpowiedź na potrzebę poprawy jakości i skuteczności diagnostyki i leczenia oraz poprawę wyników leczenia onkologicznego, co w ostateczności przełoży się na oczekiwaną poprawę jakości życia pacjentów na każdym etapie choroby. Może to funkcjonować poprzez wprowadzenie jednolitych standardów diagnostyki i leczenia oraz prowadzenie procesów diagnostycznych i terapeutycznych w wyspecjalizowanych jednostkach w skoordynowany sposób.

*Model organizacji kompleksowej opieki w RPM stanowi rozwiązanie komplementarne w stosunku do proponowanych rozwiązań zawartych w dokumencie pt. „Koncepcja Organizacji i Funkcjonowania Krajowej Sieci Onkologicznej” oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej.*

**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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4320.6.2020 „Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego”, data ukończenia: 2 września 2020 r.