



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.39.2020.MKZ

**Protokół nr 37/2020**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 14 września 2020 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:15.

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Adam Maciejczyk
5. Tomasz Młynarski
6. Rafał Niżankowski – prowadził posiedzenie
7. Jakub Pawlikowski
8. Tomasz Romańczyk
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 leków Opdivo (niwolumab) + Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Quinsair (levofloxacinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
  1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności stosowania octanu glatirameru oraz interferonu beta w populacji poniżej 12 roku życia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego”.



6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD-10: C44.7).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Abraxane (nab-paklitaxel) we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25).
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Opdivo (nivolumab) + Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia.
10. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2” (woj. mazowieckie),
  - 2) „Samorządowy program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Rzepin na lata 2020-2025”,
  - 3) „Program polityki zdrowotnej z zakresu pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VII-VIII z województwa mazowieckiego”.

11. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów dotyczący leków Opdivo, Yervoy i Abraxane. Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu) wyłączyła go z głosowania w zakresie pkt 2, 8 oraz 9 porządku obrad.

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

**Ad 2.** Analityk Agencji podsumował raport w sprawie oceny leków Opdivo w skojarzeniu z Yervoy (wnioski refundacyjne) we wskazaniu dot. czerniaka skóry lub błon śluzowych.

Rada wysłuchała stanowiska dopuszczonego do udziału w posiedzeniu eksperta z dziedziny onkologii.

Propozycję stanowisk Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji i formułowaniu końcowej treści stanowiska Rady udział brali: Rafał Niżankowski oraz Adam Maciejczyk.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada:

- jednogłośnie (9 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko dot. leku Opdivo (załącznik nr 1 do protokołu).
- jednogłośnie (9 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko dot. leku Yervoy (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze dane z raportu dla leku Quinsair (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą.

Rada wysłuchała stanowisk dopuszczonych do udziału w posiedzeniu eksperta z dziedziny pulmonologii oraz przedstawiciela pacjentów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska uczestniczyli: Janusz Szyndler, Tomasz Romańczyk oraz Rafał Niżankowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji streścił raportu dot. leku Forxiga (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. cukrzyca typu 2., a następnie głos zabrał Rafał Niżankowski.

Rada wysłuchała stanowiska dopuszczonego do udziału w posiedzeniu eksperta z dziedziny endokrynologii i diabetologii, który również odpowiadał na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu nt. zasadności stosowania octanu glatirameru oraz interferonu beta w populacji poniżej 12 roku życia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego”, a propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji opinii Rady uczestniczyli: Rafał Niżankowski i Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych, Artur Zaczyński nie głosował w związku z chwilową nieobecnością na posiedzeniu) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji zaprezentował kluczowe kwestie z raportu dot. leku Nexavar (RDTL) we wskazaniu dot. raka nerkowokomórkowego, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Barbara Jaworska-Łuczak nie głosowała ze względu na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji podsumował raport dot. leku Libtayo (RDTL) we wskazaniu dot. raka płaskonabłonkowy skóry, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 8.** Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu dot. leku Abraxane (RDTL) we wskazaniu dot. gruczolakoraka przewodowego trzustki, a propozycję opinii przedstawił Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 9.** Analityk Agencji streścił raport dot. leków Opdivo w skojarzeniu z Yervoy (RDTL) we wskazaniu dot. zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, a propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji opinii Rady uczestniczyli: Artur Zaczyński, Adam Maciejczyk, Rafał Niżankowski oraz Maciej Karaszewski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada:

- jednogłośnie (9 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię dot. leku Opdivo (załącznik nr 9 do protokołu);
- jednogłośnie (9 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię dot. leku Yervoy (załącznik nr 10 do protokołu).

Adam Maciejczyk opuścił posiedzenie.

**Ad 10. 1)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej województwa mazowieckiego z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2, a propozycję opinii Rady przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

Decyzją Prowadzącego posiedzenie Rada dokończy omówienie propozycji opinii po wprowadzeniu modyfikacji przez Barbarę Jaworską-Łuczak.

**2)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej gminy Rzepin z zakresu rehabilitacji leczniczej, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Barbara Jaworska-Łuczak nie brała udziału w głosowaniu) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

**3)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej województwa mazowieckiego z zakresu pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VII-VIII, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji opinii Rady uczestniczyli: Rafał Niżankowski oraz Dorota Kilańska, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

**cd. 1)** Barbara Jaworska-Łuczak przedstawiła zmodyfikowaną propozycję opinii Rady w sprawie programu polityki zdrowotnej województwa mazowieckiego z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji opinii Rady udział wzięli: Maciej Karaszewski, Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler oraz Tomasz Romańczyk, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

**Ad 8.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:15.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 64/2020 z dnia 14 września 2020 roku  
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu  
lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych  
(ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem)

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

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501,*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada wnioskuje o równoległe z programem lekowym prowadzenie monitorowania skuteczności i toksyczności terapii, zwracając uwagę, że nie wszystkie ośrodki, stosujące to leczenie, będą w stanie uzyskiwać równie dobre efekty. Monitorowanie powinno mieć formę rejestru klinicznego, z udziałem ośrodka nieposiadającego konfliktu interesów.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Terapia skojarzona produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy w leczeniu czerniaka była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2017 r. zlecenie MZ dotyczyło objęcia refundacją terapii niwolumabem i ipilimumabem w ramach programu lekowego u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry lub błon śluzowych, w stopniu III (nieoperacyjnym) i IV, z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznała refundację wnioskowanej terapii za zasadną. Ponadto, Rada Przejrzystości uznała zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka za niewystarczający. Aktualnie oceniane wskazanie zastosowania terapii skojarzonej Opdivo + Yervoy dotyczy pierwszej linii leczenia u pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych*



### *Problem zdrowotny*

*Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Czerniaki są nowotworami o największej dynamice wzrostu licznych zachorowań. W Polsce w latach 1980-2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowań jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. W Polsce w 2017 r. zarejestrowano 3785 nowych zachorowań na czerniaka skóry (wg ICD-10: C43) (zachorowalność 5,82/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu czerniaka skóry odnotowano 1410 zgonów (umieralność 1,69/100 000).*

### *Alternatywne technologie medyczne*

*Wytyczne wskazują, że u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV jako leczenie systemowe I linii można zastosować immunoterapię w postaci monoterapii niwolumabem (NIVO) lub pembrolizumabem (PEMBRO) lub terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (NIVO+IPI) lub w przypadku pacjentów z mutacją BRAF terapię skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK. Nie ma ścisłych zaleceń co do preferencji stosowania u pacjentów z mutacją BRAF immunoterapii lub terapii celowanej.*

### *Dowody naukowe*

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dwa badania, w których terapię skojarzoną NIVO+IPI porównano z monoterapią NIVO: podwójnie zaślepione, badanie kliniczne z randomizacją Checkmate 067 oraz randomizowane badanie przeprowadzone metodą otwartą II fazy Long 2018. W obu badaniach zastosowane leki stanowiły terapię I linii leczenia zaawansowanego (stadium III nieoperacyjny lub IV) czerniaka skóry lub błon śluzowych, przy czym w badaniu Long 2018 wzięli udział wyłącznie pacjenci z przerzutami do mózgu, bez objawów neurologicznych. Niestety nie ma danych, które pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania NIVO+IPI z pembrolizumabem, z terapią dabrafenibem i trametynibem (DABRA+TRAM) oraz wemurafenibem i kobimetynibem (WEMUR+KOBI).*

*W badaniu Checkmate 067 okres obserwacji wynosił ponad 5 lat. Analiza przeżycia całkowitego wykazała 17% redukcję ryzyka zgonu w grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI w stosunku do monoterapii NIVO. Wynik nie uzyskał istotności statystycznej (IS). Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 52% w grupie NIVO+IPI i 44% w grupie NIVO. Istotną statystycznie przewagę terapii NIVO+IPI nad NIVO w zakresie redukcji ryzyka zgonu wykazano wyłącznie w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (HR=0,69; 95%CI: 0,50; 0,97).*

Wyniki oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-3L po 5 latach obserwacji nie wykazały klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia zarówno w trakcie terapii, jak i po zakończeniu terapii skojarzonej NIVO+IPI oraz monoterapii NIVO. W zakresie poprawy przeżycia bez zgonu lub progresji choroby (PFS) terapia NIVO+IPI okazała się IS lepsza od monoterapii NIVO w całej badanej populacji oraz w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1<1% oraz PD L1<5%. Nie odnotowano natomiast poprawy przeżycia bez zgonu lub progresji w grupie chorych z ekspresją PD-L1 ≥5%. Istotną statystycznie poprawę wykazano również w podgrupie pacjentów z mutacją BRAF (HR=0,60; 95%CI: 0,43; 0,86), ale nie w podgrupie pacjentów bez mutacji BRAF.

W grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) była ok. 1,7 razy większa niż wśród pacjentów leczonych monoterapią NIVO (wynik IS).

W badaniu Long 2018 wskaźniki przeżycia całkowitego po 24 miesiącach wyniosły: 63% dla interwencji ocenianej vs 51% dla niwolumabu w monoterapii. Wskaźniki przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby po 24 miesiącach wyniosły 49% dla ocenianej interwencji vs 15% dla niwolumabu w monoterapii. Mediana przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby wyniosła 13,8 miesiąca w grupie NIVO+IPI, natomiast w grupie NIVO wyniosła 2,6 miesiąca. Wskaźniki przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby wyniosły po 6 miesiącach 51% dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 35% dla niwolumabu w monoterapii. W powyższym badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia bez wewnątrzczaszkowej/pozaczaszkowej progresji choroby. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 miesiące wykazano ponad 4-krotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź) podczas terapii NIVO+IPI w porównaniu do monoterapii NIVO.

#### *Analiza bezpieczeństwa*

W badaniu Checkmate 067 terapia NIVO+IPI w porównaniu z monoterapią NIVO wiązała się z większym ryzykiem przerwania terapii z powodu toksyczności leku, większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dowolnego stopnia oraz działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4. Wśród działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO+IPI w porównaniu z grupą NIVO występowały biegunki, zapalenia jelita grubego, zwiększona aktywność lipaz, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT.

Również w badaniu Long 2018 wykazano, że terapia skojarzona NIVO+IPI wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dowolnego stopnia,

działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 oraz ciężkich działań niepożądanych.

#### Problem ekonomiczny

*Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa*

*Porównywano efektywność kosztową refundacji skojarzenia NIVO i IPI z monoterapią NIVO. Dodatkowo przygotowano zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania terapii NIVO+IPI, terapii pembrolizumabem oraz terapii refundowanymi skojarzeniami inhibitora BRAF i inhibitora MEK. Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują, że terapia NIVO+IPI jest terapią [redacted] od monoterapii NIVO. W scenariuszu z RSS oszacowany ICUR dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł [redacted], w scenariuszu bez RSS oszacowany ICUR wyniósł [redacted].*

*Przeprowadzone zestawienie kosztów i konsekwencji wskazuje, że stosowanie skojarzenia NIVO+IPI w porównanie z PEMBRO [redacted]*

*. Ponadto, [redacted]*

*Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wskazała, że prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia [redacted]*

#### *Wpływ na budżet płatnika publicznego*

*Wyniki analizy wpływu na budżet, przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla programu lekowego niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy), wykazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, [redacted] NFZ wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku, ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w roku trzecim. Zastrzeżenia analityków Agencji budżę przyjęte przez wnioskodawcę udziały w rynku wnioskowanej technologii i komparatorów, z uwagi na fakt, iż zostały oparte [redacted].*

#### *Uwagi do zapisów programu lekowego*

*Brak uwag do zapisu programu lekowego.*

#### *Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej*

*W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym dwie warunkowe) i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych (PBAC 2018, pCODR 2017 i NICE 2016, SMC 2016) zwraca się głównie uwagę na pozytywne efekty i efektywność kosztową w stosunku do niwolumabu*



*lub ipilimumabu stosowanego w monoterapii oraz w stosunku do pembrolizumabu, a także na niewielką liczebność populacji stosującej terapię, co daje większą akceptację dla niepewności budżetowych. W rekomendacjach negatywnych (NCPE 2016, PTAC 2016) zwraca się uwagę na wysoki koszt terapii, niedojrzałość danych oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa.*

#### Główne argumenty decyzji

*Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna proponowanego schematu leczenia, uwzględnienie ocenianej terapii w wytycznych oraz [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada zwraca uwagę, iż leczenie połączone niwolumabem i ipilimumabem cechuje się zdecydowanie wyższą toksycznością i ośrodek prowadzący tę terapię musi umieć dobrze radzić sobie z przejawami takiej toksyczności, posiadać odpowiednie doświadczenie kliniczne.*

#### **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.4331.24.2020 OT.4331.25.2020 OT.4331.26.2020 OT.4331.27.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych”. Data ukończenia: 31 sierpnia 2020.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 65/2020 z dnia 14 września 2020 roku  
w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w ramach programu  
lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych  
(ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem)

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

- *Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 05909990872442,*
- *Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml, kod EAN: 05909990872459,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, (w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem) w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada wnioskuje o równoległe z programem lekowym prowadzenie monitorowania skuteczności i toksyczności terapii, zwracając uwagę, że nie wszystkie ośrodki, stosujące to leczenie, będą w stanie uzyskiwać równie dobre efekty. Monitorowanie powinno mieć formę rejestru klinicznego, z udziałem ośrodka nieposiadającego konfliktu interesów.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Terapia skojarzona produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy w leczeniu czerniaka była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2017 r. zlecenie MZ dotyczyło objęcia refundacją terapii niwolumabem i ipilimumabem w ramach programu lekowego u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry lub błon śluzowych, w stopniu III (nieoperacyjnym) i IV, z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznała refundację wnioskowanej terapii za zasadną. Ponadto, Rada Przejrzystości uznała zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka za niewystarczający. Aktualnie oceniane wskazanie zastosowania terapii skojarzonej Opdivo + Yervoy dotyczy pierwszej linii leczenia u pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych*



### *Problem zdrowotny*

*Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Czerniaki są nowotworami o największej dynamice wzrostu licznych zachorowań. W Polsce w latach 1980-2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowań jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. W Polsce w 2017 r. zarejestrowano 3785 nowych zachorowań na czerniaka skóry (wg ICD-10: C43) (zachorowalność 5,82/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu czerniaka skóry odnotowano 1410 zgonów (umieralność 1,69/100 000).*

### *Alternatywne technologie medyczne*

*Wytyczne wskazują, że u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV jako leczenie systemowe I linii można zastosować immunoterapię w postaci monoterapii niwolumabem (NIVO) lub pembrolizumabem (PEMBRO) lub terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (NIVO+IPI) lub w przypadku pacjentów z mutacją BRAF terapię skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK. Nie ma ścisłych zaleceń co do preferencji stosowania u pacjentów z mutacją BRAF immunoterapii lub terapii celowanej.*

### *Dowody naukowe*

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dwa badania, w których terapię skojarzoną NIVO+IPI porównano z monoterapią NIVO: podwójnie zaślepione, badanie kliniczne z randomizacją Checkmate 067 oraz randomizowane badanie przeprowadzone metodą otwartą II fazy Long 2018. W obu badaniach zastosowane leki stanowiły terapię I linii leczenia zaawansowanego (stadium III nieoperacyjny lub IV) czerniaka skóry lub błon śluzowych, przy czym w badaniu Long 2018 wzięli udział wyłącznie pacjenci z przerzutami do mózgu, bez objawów neurologicznych. Niestety nie ma danych, które pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania NIVO+IPI z pembrolizumabem, z terapią dabrafenibem i trametynibem (DABRA+TRAM) oraz wemurafenibem i kobimetynibem (WEMUR+KOBI).*

*W badaniu Checkmate 067 okres obserwacji wynosił ponad 5 lat. Analiza przeżycia całkowitego wykazała 17% redukcję ryzyka zgonu w grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI w stosunku do monoterapii NIVO. Wynik nie uzyskał istotności statystycznej (IS). Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 52% w grupie NIVO+IPI i 44% w grupie NIVO. Istotną statystycznie przewagę terapii NIVO+IPI nad NIVO w zakresie redukcji ryzyka zgonu wykazano wyłącznie w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (HR=0,69; 95%CI: 0,50; 0,97).*

Wyniki oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-3L po 5 latach obserwacji nie wykazały klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia zarówno w trakcie terapii, jak i po zakończeniu terapii skojarzonej NIVO+IPI oraz monoterapii NIVO. W zakresie poprawy przeżycia bez zgonu lub progresji choroby (PFS) terapia NIVO+IPI okazała się IS lepsza od monoterapii NIVO w całej badanej populacji oraz w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% oraz PD L1 <5%. Nie odnotowano natomiast poprawy przeżycia bez zgonu lub progresji w grupie chorych z ekspresją PD-L1 ≥5%. Istotną statystycznie poprawę wykazano również w podgrupie pacjentów z mutacją BRAF (HR=0,60; 95%CI: 0,43; 0,86), ale nie w podgrupie pacjentów bez mutacji BRAF.

W grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) była ok. 1,7 razy większa niż wśród pacjentów leczonych monoterapią NIVO (wynik IS).

W badaniu Long 2018 wskaźniki przeżycia całkowitego po 24 miesiącach wyniosły: 63% dla interwencji ocenianej vs 51% dla niwolumabu w monoterapii. Wskaźniki przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby po 24 miesiącach wyniosły 49% dla ocenianej interwencji vs 15% dla niwolumabu w monoterapii. Mediana przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby wyniosła 13,8 miesiąca w grupie NIVO+IPI, natomiast w grupie NIVO wyniosła 2,6 miesiąca. Wskaźniki przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby wyniosły po 6 miesiącach 51% dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 35% dla niwolumabu w monoterapii. W powyższym badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia bez wewnątrzczaszkowej/pozaczaszkowej progresji choroby. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 miesiące wykazano ponad 4-krotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź) podczas terapii NIVO+IPI w porównaniu do monoterapii NIVO.

#### *Analiza bezpieczeństwa*

W badaniu Checkmate 067 terapia NIVO+IPI w porównaniu z monoterapią NIVO wiązała się z większym ryzykiem przerwania terapii z powodu toksyczności leku, większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dowolnego stopnia oraz działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4. Wśród działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO+IPI w porównaniu z grupą NIVO występowały biegunki, zapalenia jelita grubego, zwiększona aktywność lipaz, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT.

Również w badaniu Long 2018 wykazano, że terapia skojarzona NIVO+IPI wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dowolnego stopnia,

działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 oraz ciężkich działań niepożądanych.

#### Problem ekonomiczny

*Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa*

*Porównywano efektywność kosztową refundacji skojarzenia NIVO i IPI z monoterapią NIVO. Dodatkowo przygotowano zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania terapii NIVO+IPI, terapii pembrolizumabem oraz terapii refundowanymi skojarzeniami inhibitora BRAF i inhibitora MEK. Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują, że terapia NIVO+IPI jest terapią [redacted] od monoterapii NIVO. W scenariuszu z RSS oszacowany ICUR dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł [redacted], w scenariuszu bez RSS oszacowany ICUR wyniósł [redacted].*

*Przeprowadzone zestawienie kosztów i konsekwencji wskazuje, że stosowanie skojarzenia NIVO+IPI w porównanie z PEMBRO [redacted]*

*. Ponadto, [redacted]*

*Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wskazała, że prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia [redacted]*

#### *Wpływ na budżet płatnika publicznego*

*Wyniki analizy wpływu na budżet, przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla programu lekowego niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy), wykazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, [redacted] NFZ wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku, ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w roku trzecim. Zastrzeżenia analityków Agencji budżę przyjęte przez wnioskodawcę udziały w rynku wnioskowanej technologii i komparatorów, z uwagi na fakt, iż zostały oparte [redacted].*

#### *Uwagi do zapisów programu lekowego*

*Brak uwag do zapisu programu lekowego.*

#### *Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej*

*W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym dwie warunkowe) i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych (PBAC 2018, pCODR 2017 i NICE 2016, SMC 2016) zwraca się głównie uwagę na pozytywne efekty i efektywność kosztową w stosunku do niwolumabu*

*lub ipilimumabu stosowanego w monoterapii oraz w stosunku do pembrolizumabu, a także na niewielką liczebność populacji stosującej terapię, co daje większą akceptację dla niepewności budżetowych. W rekomendacjach negatywnych (NCPE 2016, PTAC 2016) zwraca się uwagę na wysoki koszt terapii, niedojrzałość danych oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa.*

#### Główne argumenty decyzji

*Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna proponowanego schematu leczenia, uwzględnienie ocenianej terapii w wytycznych oraz [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada zwraca uwagę, iż leczenie połączone niwolumabem i ipilimumabem cechuje się zdecydowanie wyższą toksycznością i ośrodek prowadzący tę terapię musi umieć dobrze radzić sobie z przejawami takiej toksyczności, posiadać odpowiednie doświadczenie kliniczne.*

#### **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.4331.24.2020 OT.4331.25.2020 OT.4331.26.2020 OT.4331.27.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych”. Data ukończenia: 31 sierpnia 2020.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 66/2020 z dnia 14 września 2020 roku

w sprawie oceny leku Quinsair (levofloxacinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Quinsair (levofloxacinum), roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., kod EAN: 08025153003014, w ramach programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do*



*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Proponowany program lekowy ma dotyczyć chorych na mukowiscydozę spełniających następujące kryteria:*

- a) wiek  $\geq 18$  roku życia,*
- b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*,*
- c) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu kolistyny wziewnej,*
- d) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu tobramycyny wziewnej.*

*Zalecana dawka lewofloksacyny to 240 mg (jedna ampułka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę, możliwe dokładnie co 12 godzin. Lek przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu. Leczenie należy kontynuować cyklicznie, dopóki*



świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia lewofloksacyny do schematu leczenia.

Liczbę pacjentów, która byłaby leczona ocenianą technologią po objęciu jej refundacją szacowana jest na kilkanaście osób. W raporcie „Opieka nad chorymi na mukowiscydozę” wskazano, że u 75-80% dorosłych pacjentów chorych na mukowiscydozę dochodzi do kolonizacji *Pseudomona aeruginosa*, natomiast ok. 130 chorych otrzymywało tobramycynę w ramach programu lekowego B.27. Brak jest natomiast danych dotyczących częstości występowania nietolerancji lub nieskuteczności antybiotykoterapii wziewnej w Polsce.

#### Dowody naukowe

W przypadku leczenia przewlekłych zakażeń *P. aeruginosa* wszystkie wytyczne przede wszystkim zalecają stosowanie wziewnych preparatów tobramycyny lub kolistyny co drugi miesiąc, do końca życia, niezależnie od antybiotykowrażliwości i stopnia zaawansowania choroby płuc. Jako opcje w tym wskazaniu wymieniane są lewofloksacyna (przez polskie wytyczne KOMPAS 2017) lub aztreonam.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa lewofloksacyny, odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne, oceniające efekty stosowania lewofloksacyny w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*: badanie III fazy MPEX-207 i badanie II fazy MPEX-204. Analiza wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) w zakresie objawów ze strony układu oddechowego na podstawie wyników kwestionariusza CFQ-R, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni. W ocenie po 56 dniach obserwacji zauważono, że wyniki powróciły do wartości zbliżonych do wyjściowych. W analizie przeprowadzonej przez autorów badania MPEX-207 również nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) w zakresie średniej poprawy jakości życia (poprawy objawów ze strony układu oddechowego) między 28 dniem terapii, a początkiem badania pomiędzy grupą pacjentów leczonych lewofloksacyną w dawce 240 mg/2x dobę, a grupą stosującą placebo. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów płucnych niespełniających zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa, ale dotyczących chorych, którzy otrzymali dodatkową terapię antypseudomonalną 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostrzenia pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną stosującą placebo (RR: 0,59 [95% CI 0,38; 0,92],  $p = 0,021$ ). W badaniu MPEX-207 istotna różnica pomiędzy grupami utrzymywała się do 28 dnia leczenia. Wartości FEV1% 42 dnia obserwacji powróciły do wartości wyjściowej w obu grupach. Przeprowadzona analiza w badaniu MPEX-204 wykazała, że stosowanie

lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą względnej wartości FEV1%, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

W badaniu MPEX-204 istotna różnica pomiędzy grupami utrzymywała się do 42 dnia obserwacji, po 56 dniach wartości FEV1% powróciły do stanu wyjściowego. Zarówno analiza przeprowadzona w badaniu MPEX-207, jak i w badaniu MPEX-204 wykazała, że stosowanie lewofloksacyny w dawce 240 mg/2x dobę w populacji pacjentów z przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*, wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższą zmianą stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w plwocinie po 28 dniach terapii w porównaniu z placebo. Wynik wskazuje na korzyść ze stosowania lewofloksacyny w tym zakresie. Poza wskazanymi wyżej badaniami typu RCT do analizy wnioskodawcy włączono dwa badania niższej wiarygodności: prospektywne badanie obserwacyjne Schwarz 2017 (wyniki dostępne jedynie w postaci abstraktu) oraz jednoramienne eksperymentalne badanie Elborn 2016a, stanowiące przedłużoną fazę badania RCT porównującego wziewne antybiotyki: lewofloksacynę i tobramycynę.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie produktu leczniczego Quinsair we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z brakiem leczenia antybiotykami wziewnymi wiąże się

Z drugiej strony zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Quinsair

Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze stosowaniem aztreonamu, co także wpływa na niepewność wyników analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę.

#### Główne argumenty decyzji

Proponowany program zdrowotny w obecnym kształcie

. Należy również zwrócić uwagę na fakt ograniczonych

*danych opartych na randomizowanych badaniach dotyczących długookresowej efektywności klinicznej proponowanej terapii. Analizując zależność horyzontu czasowego z wynikami analizy ekonomicznej, można zauważyć jego duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników. Dodatkowo brak jest danych długookresowych dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego leku.*

*Rada, pomimo braku dowodów naukowych na długotrwałą skuteczność proponowanej terapii, przychyliła się jednak do wniosku, mając na względzie brak zaspokojenia potrzeb w dostępie do dostatecznie wszechstronnej palety antybiotykoterapii w mukowiscydozie. W sytuacji stwierdzonego braku dowodów naukowych na długotrwałą skuteczność, rzeczywista obniżka kosztów terapii, poprzez [REDAKTOWANE], jest niezbędna.*

#### **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.4331.19.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Quinsair (lewofloksacyna) we wskazaniu: „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E84)”. Data ukończenia: 3 sierpnia 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie eksperta i przedstawiciela pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Chiesi Poland Sp. z o. o.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Chiesi 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:** Chiesi Poland Sp. z o. o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku  
w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu:  
cukrzyca typu 2

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:*

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub*
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub*
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:*

- wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,*
- $\geq$  60 lat dla kobiet,*
- dyslipidemia,*
- nadciśnienie tętnicze,*
- palenie tytoniu,*
- otyłość,*

*jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.*

*Rada Przejrzystości stoi na stanowisku konieczności zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby koszt leku dla płatnika publicznego był wyraźnie niższy od zaproponowanego przez wnioskodawcę.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań do refundowanego od niedawna leku z grupy flozyn, których korzystne działanie w cukrzycy powodowane jest utratą glukozy z moczem. Flozyny (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem*



*insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq$  8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym". Rozpatrywany wniosek zmierza do rezygnacji z warunku dekompensacji cukrzycy (HbA1c  $\geq$  8 %), proponując aby nie brać pod uwagę poziomu hemoglobiny glikowanej, czyli kierować się wyłącznie wskazaniami klinicznymi, a nie glikemicznymi.*

#### Dowody naukowe

*Wyniki dużego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania DECLARE-TIMI 58 wykazały, iż punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu niewydolności serca w ramieniu otrzymującym dapagliflozynę wystąpił znamienne rzadziej, bo u 4,9% leczonych, podczas gdy w grupie placebo u 5,8%, OR=0,83 [ 95%CI: 0,73; 0,95]. Podobnie złożony „nerkowy” punkt końcowy (obejmujący  $\geq$ 40% zmniejszenie EGFR do  $<$ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkową niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek bądź z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił znamienne rzadziej w grupie otrzymującej dapagliflozynę, bo u 4,3%, podczas gdy w grupie placebo u 5,6%, OR=0,76 [95%CI: 0,66; 0,87].*

*W badaniu obserwacyjnym Norhammar 2019 przeanalizowano 28 408 pacjentów w okresie obserwacji 1,6 roku (45 434 pacjento-lat). Stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych okazało się związane ze znamienne mniejszą częstością zgonów - 16,1 vs 25,8 na 1000 pacjentolat, co oznacza aż 37% redukcję ryzyka zgonu (niezależnie od przyczyny) - HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,74].*

#### Problem ekonomiczny

*Z uwagi na powszechność cukrzycy, długotrwałość terapii oraz wysoki koszt leku, przyjęcie propozycji cenowych wnioskodawcy wiązałoby się z [redacted], [redacted], trudnym, a wręcz niemożliwym do precyzyjnego oszacowania, ale najpewniej idącym w [redacted]. W tej sytuacji niezbędne jest zastosowanie daleko idących mechanizmów RSS, tak aby spowodowały one znaczący spadek kosztów terapii. Poszerzenie wskazań zwiększy leczoną populację, co dodatkowo uzasadnia redukcję ceny jednostkowej.*

*Analogiczna do proponowanej w tym wniosku, zmiana wskazań dla pozostałych flozyn może stwarzać konkurencję cenową między nimi, jednak nie można oczekiwać, iż wyeliminuje to potrzebę uzyskania znaczącego RSS.*

#### Główne argumenty decyzji

*Flozyny, do których należy dapagliflozyna przynoszą istotny postęp w leczeniu cukrzycy, zwłaszcza typu 2. Ich szersze wykorzystanie może istotnie spowolnić przebieg cukrzycy u wielu chorych i uchronić od ciężkich powikłań, takich jak niewydolność serca.*

*ADA (American Diabetes Association) i EASD (European Association for the Study of Diabetes) w aktualizacji swoich zaleceń odnośnie leczenia cukrzycy typu 2 rekomendują stosowanie flozyn u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową lub przy bardzo wysokim jej ryzyku, a także u pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od aktualnego odsetka hemoglobiny glikowanej.*

**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.4330.9.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Data ukończenia: 3 września 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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:** AstraZeneca AB



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 224/2020 z dnia 14 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” w zakresie zasadności stosowania octanu glatirameru oraz interferonu beta w populacji poniżej 12 roku życia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne stosowanie octanu glatirameru oraz interferonu beta w populacji poniżej 12 roku życia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.*

#### Uzasadnienie

*Proponowaną zmianą w programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35)”, obowiązującym od 1 września 2020 r., przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia, jest zniesienie ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta albo octanem glatirameru do pacjentów z SM w wieku powyżej 12 roku życia i objęcie programem także pacjentów poniżej tego wieku. W programie lekowym B.29, obowiązującym do końca sierpnia 2020 r. możliwe było stosowanie interferonu beta oraz octanu glatirameru także w populacji pediatrycznej poniżej 12 roku życia.*

*Występowanie stwardnienia rozsianego u dzieci jest rzadsze niż w populacji dorosłej i jest szacowane na około 2-10/100000 rok. W latach 2017-2019 rozpoznanie stwardnienia rozsianego postawiono u 106 dzieci w wieku poniżej 12 roku życia, natomiast do obowiązującego programu B.29 włączono 13 osób (według danych NFZ).*

*Leczenie stwardnienia rozsianego w populacji pediatrycznej, w tym poniżej 12 roku życia opiera się na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby oraz terapii objawowej ostrych rzutów choroby. Istnieje duża różnica w dostępności wysokiej jakości badań naukowych oceniających efektywność terapii modyfikujących przebieg choroby u dzieci w porównaniu z populacją dorosłą.*

*W literaturze dostępne są wyniki badania wysokiej jakości PARADIGMS, w którym porównywano efektywność fingolimodu z interferonem beta-1a w populacji pediatrycznej (w wieku od 10 do 17 roku życia). Inne dostępne dowody naukowe pochodzą z reguły z analiz retrospektywnych oraz badań*



otwartych. W badaniu PARADIGMS wykazano, wyższą efektywność fingolimodu w porównaniu z interferonem pod względem rocznej częstości rzutów w porównaniu z interferonem beta-1a. Ponadto, nie wykazano różnic w efektywności leków w podgrupach najmłodszych dzieci (10, 11 i 12 lat) w porównaniu z dziećmi starszymi. Profil bezpieczeństwa był zbliżony, natomiast poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej u dzieci otrzymujących fingolimod.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi (PTN 2016, ABN 2015, NICE 2018, CMSWG 2020), standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, stosowanymi w populacji pediatrycznej, są interferon beta-1a i 1b oraz octan glatirameru. W przypadkach ciężej przebiegających wskazuje się na możliwość zastosowania fingolimodu (CMSWG 2020).

Zdaniem ekspertów klinicznych, poproszonych o opinię w sprawie zasadności stosowania octanu glatirameru oraz interferonu beta w populacji poniżej 12 roku życia, wniosek jest zasadny.

#### Podsumowanie

Zdaniem Rady, dostępne dane kliniczne, jednoznaczne rekomendacje kliniczne oraz jednobrzmiące opinie ekspertów, wskazują na zasadność stosowania octanu glatirameru oraz interferonu beta w populacji poniżej 12 roku życia. Zgodnie z wynikami badania PARADIGMS, należy uwzględnić możliwość stosowania fingolimodu w populacji pediatrycznej z ciężko przebiegającym stwardnieniem rozsianym.

W opinii Rady, bezwzględnie należy przywrócić dotychczasową dostępność (do 31.08.2020 r.) do ocenianych leków jak najszybciej.

#### **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), opracowania nr: OT.4320.25.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.29 »Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)« w zakresie zasadności stosowania octanu glatirameru oraz interferonu beta w populacji poniżej 12 roku życia”. Data ukończenia: 9 września 2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 225/2020 z dnia 14 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22), z przerzutami do nadnerczy u chorych znajdujących się w skali wydolności ECOG=0 oraz w skali Child-Pugh–A oraz u których obserwuje się pozytywną odpowiedź na zastosowaną terapię.*

#### Uzasadnienie

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

*Rak wątrobowokomórkowy jest najczęściej występującym (ok. 90%) pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. W ostatnich latach w krajach rozwiniętych, szczególnie w Europie i USA, obserwuje się znaczny wzrost zachorowań na raka wątroby.*

*Niniejsza ocena dotyczy zastosowania sorafenibu u pacjenta po dwóch embolizacjach guzów wątroby, z przerzutami do nadnerczy leczonymi radioterapią (częściowo skuteczną) i poddawanego aktualnie terapii sorafenibem (koszty pacjent pokrywa ze środków własnych), u którego zaobserwowano odpowiedź na leczenie (zmniejszenie zmian w wątrobie o >50%). Ze względu na pozawątrobowe zmiany meta, pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego NFZ.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości odpowiadających populacji docelowej, tj. w populacji chorych z HCC i przerzutami do nadnerczy - dla tej wąskiej populacji znaleziono jedynie publikacje stanowiące opisy przypadków (Simao 2016, Brochard 2014), które wskazują, że pacjenci odpowiadali na leczenie sorafenibem, uzyskując nawet niekiedy całkowitą remisję.*



We wszystkich odnalezionych wytycznych, polskich i europejskich, w ramach leczenia systemowego HCC w I linii wymieniany jest sorafenib (SH PTG 2016, PTOK 2015, ESMO 2020, EASL 2018), choć nie specyfikują one postępowania w sytuacji przerzutów odległych.

Ankietowany ekspert opowiedział się za zasadnością stosowania sorafenibu w populacji docelowej podkreślając, że chory odnosi korzyść ze stosowanej terapii i znajduje się w skali wydolności ECOG=0 oraz w skali Childa-Pugha–A.

W AOTMiT w 2012 roku negatywnie zaopiniowano wniosek o rozszerzenie programu lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego” o populację pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym, jednak wspomniano w tej opinii rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc. W 2020 r. negatywną opinię otrzymał również wniosek o refundację w ramach RDTL leczenia Nexavarem raka wątrobowokomórkowego z przerzutami do kości.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania sorafenibu wskazano, że terapia była dobrze tolerowana, natomiast w niektórych przypadkach (Brochard 2014) w ramach zdarzeń niepożądanych raportowano biegunkę, która ostatecznie doprowadziła do decyzji o przerwaniu tej terapii. W badaniu REFLECT (Kudo 2018), raportowano 4 zgony związane z leczeniem sorafenibem. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sorafenibem a lenwatynibem w zakresie zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Rozpatrywane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nexavar. W ocenie EMA, relacja korzyści do ryzyka stosowania sorafenibu w przypadku pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym jest pozytywna. Zwrócono jednak uwagę w raporcie EMA na ryzyko mniejszej skuteczności sorafenibu w przypadku chorych z przerzutami w momencie włączenia do badania.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Nexavar w porównaniu do komparatora (lenwatynibu) jest prawie [REDACTED].

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

Nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, co uniemożliwia precyzyjne oszacowanie wpływu na wydatki płatnika publicznego.

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

*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, odnalezione wytyczne kliniczne, przytoczone opinie ekspertów klinicznych oraz status rejestracyjny analizowanych substancji czynnych uznano, że technologię alternatywną stanowi lenwatinib.*

**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), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.100.2020 „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22)”.  
Data ukończenia: 9 września 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bayer AG, 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:** Bayer AG, Eisai GmbH



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 226/2020 z dnia 14 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry  
(ICD-10: C44.7)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD-10: C44.7).*

#### Uzasadnienie

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

*Rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy) stanowi 15-20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano populację pacjentów z tym rozpoznaniem na około 2022-2696 osób. Biorąc pod uwagę, że przerzuty występują u około 4% pacjentów, liczebność populacji z przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym skóry można oszacować na 81-108 pacjentów.*

*Wniosek dotyczy pacjenta, który w związku z rakiem skóry nogi był wielokrotnie operowany i poddawany radioterapii. Obecnie doszło do rozsiewu do węzłów chłonnych, a patologiczna masa jest obecna w miednicy mniejszej. Zmiany są nieoperacyjne. Nie ma też możliwości zastosowania chemioterapii pochodnymi platyny, ze względu na wystąpienie ostrej niewydolności nerek po podaniu gentamycyny.*

*Zgodnie z ChPL Libtayo, produkt ten jest zarejestrowany warunkowo do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.*

*W ramach dotychczasowych ocen tego produktu leczniczego, Rada Przejrzystości wydała cztery pozytywne opinie dotyczące finansowania w ramach RDTL we wskazaniach odnoszących się do raka skóry.*





### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu włączono jedno, otwarte badanie II fazy: BADANIE 1540, z udziałem pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1, N=59) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2, N=56). Zgodnie z zapisami raportu rejestracyjnego Libtayo, na podstawie badań farmakokinetycznych oraz klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oba schematy dawkowania uznano za klinicznie porównywalne.

Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiono w abstrakcie i posterze konferencyjnym Rischin 2020 (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w analizowanej subpopulacji wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) oraz 42,9% (95% CI: 29,7; 56,8) w grupie CEM 1 i CEM 2 (mediana okresu obserwacji 18,5 mies. oraz 17,3 mies.). Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło w grupie CEM dawkowanego w zależności od masy ciała 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5) oraz 91,7% (95% CI: 70,6; 97,8) w grupie ze stałym dawkowaniem. Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez  $\geq 16$  tygodni) osiągnięto odpowiednio u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5) oraz 57,1% pacjentów (95%: 43,2; 70,3) w grupie CEM 1 i CEM 2.

W ocenie niezależnej komisji, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych w żadnej z grup. W doniesieniu nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących OS i PFS u pacjentów z przerzutowym CSCC. Podano natomiast skumulowane dane dotyczące całkowitej populacji objętej badaniem (mCSCC + laCSCC) – mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 10,3; 24,3). Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 73,3% (95%CI: 66,1%; 79,2%) i 44,2% (95% CI: 36,1%; 52,1%).

Najnowsze dane dotyczące jakości życia pacjentów uczestniczących w BADANIU 1540 raportowano w posterze konferencyjnym Migden 2020 (analiza post-hoc). W ocenie wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C30. W 3. cyklu leczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o  $\geq 10$  pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia (LSM= -14,3 pkt,  $p < 0,0001$ ). Istotną statystycznie poprawę w ramach

domeny Globalna ocena stanu zdrowia raportowano od 3. cyklu. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej.

Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF/EADO/EORTC 2020 rekomendują, by u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii, stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu (pembrolizumab znajduje się w fazie badań klinicznych). Inhibitory EGFR i chemioterapia w połączeniu z inhibitorami EGFR są natomiast zalecane w razie nieuzyskania odpowiedzi lub nietolerancji przeciwciał anty-PD-1.

W wytycznych NCCN 2.2020 jako opcje preferowane w raku przerzutowym lub nawrotowym, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii, wskazywane są cemiplimab i pembrolizumab.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W BADANIU 1540 leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 7,3% pacjentów. Zdarzenia niepożądane stopnia co najmniej 3. raportowano u 48,7% pacjentów, przy czym u 17,1% pacjentów określono je jako związane ze stosowanym leczeniem – najczęściej były to: zapalenie płuc (2,6%), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (1,6%), niedokrwistość (1,0%), zapalenie jelita grubego (1,0%) i biegunka (1,0%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W raporcie oceniającym EMA wskazano na niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, ze względu na istnienie niewielu opcji leczenia systemowego, które wykazują skuteczność. Korzyści kliniczne obserwowane po zastosowaniu cemiplimabu w tej populacji są zachęcające i uznano je za klinicznie istotne ze względu na wpływ na ORR. Z tego względu uznano, że korzyść kliniczna przewyższa ryzyko związane z toksycznością i bezpieczeństwem, które uznano za możliwe do opanowania przy postępowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL i informacji dla pacjenta. Chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka można uznać za pozytywny.

#### Konkurencyjność cenowa

W świetle zlecenia Ministerstwa Zdrowia koszt brutto 3-miesięcznej terapii jest wysoki i wynosi ██████ brutto.

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

Populacja docelowa została oszacowana przez ekspertów klinicznych na 40-50 pacjentów, co mogłoby skutkować wpływem na budżet płatnika na poziomie ██████ brutto. Ocena ta miała jednak miejsce w związku z opiniowaniem

poprzednich zleceń dotyczących tego produktu leczniczego – we wskazaniach dotyczących skóry owłosionej głowy i szyi, innych i nieokreślonych części twarzy oraz skóry tułowia. W tym kontekście należy zwrócić uwagę, że główną lokalizacją raka płaskonabłonkowego jest właśnie skóra twarzy, skóra okolicy czołowo-ciemieniowej u łysych mężczyzn oraz skóra grzbietów rąk, a także błony śluzowe i ich okolice oraz skóra tułowia.

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

Eksperti kliniczni, jako terapię alternatywną, wskazali leczenie objawowe, przy czym chemioterapia nie jest skuteczna w ocenianym wskazaniu. W świetle natomiast wytycznych europejskich i amerykańskich ewentualny komparator mógłby stanowić pembrolizumab stosowany off-label.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label. Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu we wskazaniu nawrotowy/przerzutowy rak płaskonabłonkowy podlega obecnie ocenie w ramach dwóch badań jednoramiennych – CARSKIN i KEYNOTE-629. Ich wyniki są dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, zaprezentowano je przy tym łącznie dla pacjentów z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem skóry, co każe interpretować je z ostrożnością, gdyż odnoszą się one do populacji szerszej niż analizowana.

W opinii 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), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.102.2020 „Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7)”.  
Data ukończenia: 9.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).*

***Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) 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:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).*



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 227/2020 z dnia 14 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy  
trzustki (ICD-10: C25)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Abraxane (nab-paklitaksel), fiołka 100 mg, we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD-10: C25), pod warunkiem stanu funkcjonalnego ECOG 0-2.*

#### Uzasadnienie

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

*Gruczolakorak trzustki (łac. pancreatic adenocarcinoma) jest nowotworem wywodzącym się z części zewnątrzwydzielniczej trzustki. Cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. W chwili rozpoznania u 80-90% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a rak – niemożliwy do doszczętnego wycięcia. Gruczolakoraki trzustki stanowią 95% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce. Zapadalność na raka trzustki wyniosła w Polsce w 2012 roku 6,2/100 000 u mężczyzn i 4,2/100 000 u kobiet. Rokowanie jest złe - odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności.*

*Zlecenie dotyczy pacjenta z rozpoznaniem gruczolakorak przewodowy trzustki w stadium G2, pT2pN2cM0, po operacja Whipple'a w 06.2018, z przerzutami do wątroby, leczonego schematem FOLFIRINOX 1– 30 cykli –PR po 6 i 12 cyklu, CR po 18, 24 i 28 cyklu, progresja 02.2020, od 03.2020 do 05.2020 – FOLFIRINOX, 05.2020 –PD; w trakcie chemioterapii FOLFIRINOX zredukowano dawkę IRI o 25% ze względu na biegunki CTC3, obecnie w trakcie paliatywnej chemioterapii gemcytabiną w monoterapii od 28.05.2020 – podawanie gemcytabiny w 1, 8 i 15 dniu 28-dniowego cyklu.*

*Lek Abraxane ma być docelowo stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono 2 badania:

1. *Wieloośrodkowe, otwarte (open-label) badanie prospektywne II fazy, oceniające skuteczność terapii skojarzonej gemcytabiną z nab-paklitakselem (GnP) w II linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia schematem FOLFIRINOX) wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki (Mita 2019).*  
*Mediana OS wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 5,7–8,6), a mediana PFS wyniosła 3,8 miesiąca (95% CI: 3,3 – 4,8). Od początku leczenia schematem FOLFIRINOX w I linii do zakończenia leczenia w II linii mediana OS wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI: 10,6 – 15,1), a mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca (95% CI: 7,5 – 12,4). PR raportowano u 13,3% pacjentów, DCR wyniósł 46,7% (95% CI: 30,2–63,9), z kolei RR wyniósł 13,3% (95% CI: 5,3–29,7).*
2. *Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe (12 ośrodków we Francji), typu real-world, polegające na stosowaniu w II linii leczenia skojarzonego GnP u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki po niepowodzeniu leczeniem w I linii schematem FOLFIRINOX (Portal 2015).*  
*Od rozpoczęcia leczenia GnP mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca (95% CI: 6,2–9,7). Wskaźniki OS po 6 i 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 69% (95% CI: 0,53–0,80) i 15% (95% CI: 0,03–0,36). Mediana PFS wyniosła 5,1 miesiąca (95% CI: 3,2–6,2). Wskaźniki PFS po 6 i 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 39% (95% CI: 0,25–0,52) i 6% (95% CI: 0,01–0,23).*

*Wytyczne kliniczne PTOK 2014 i ESMO 2015 wskazują na konieczność rozważenia przy decyzji o zastosowaniu II linii leczenia w raku trzustki ewentualnych korzyści oraz ryzyka dla pacjenta, ponieważ nie ma dowodów, że takie postępowanie przedłuży życie pacjenta.*

### Bezpieczeństwo stosowania

*Działań niepożądanych na poziomie  $\geq 3$  doświadczyło 70% (Mita 2019) i 37,5% (Portal 2015) pacjentów. Najczęstszymi AE były neutropenia, niedokrwistość oraz obwodowa neuropatia czuciowa.*

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

*Lek Abraxane jest zarejestrowany w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych. W związku z powyższym, wnioskowane wskazanie w II linii leczenia gruczolaka trzustki jest wskazaniem off-label.*

### Konkurencyjność cenowa

*Koszt trzech miesięcy terapii lekiem Abraxane dla jednego pacjenta to około*

*██████████.*

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

*Brak danych o ewentualnej liczbie pacjentów kwalifikujących się do zastosowania wnioskowanego leczenia.*

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

*Na podstawie dostępnych informacji można stwierdzić, że brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia.*

**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), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.101.2020 „Abraxane (nab-paklitaxel) we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD-10: C25). Data ukończenia: 9 września 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celgene 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:** Celgene Europe B.V.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 228/2020 z dnia 14 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zaawansowany rak  
nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia

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

*we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem, wyłącznie u pacjenta z jednocześnie występującym rakiem prostaty.*

#### **Uzasadnienie**

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

*Szczegóły dotyczące populacji docelowej, podane we wniosku, dotyczą pacjenta w I linii leczenia farmakologicznego po leczeniu operacyjnym (nefrektomia lewostronna – 2007, adrenalektomia prawostronna – 2016, metastazektomie zmian w płucach – 2017, 2018), aktualnie w badaniu TK guz prawej nerki z meta do wątroby, pacjent ze współistniejącym rakiem gruczołu krokowego cT3aN0, stan po radioterapii, aktualnie w trakcie hormonoterapii uzupełniającej, ze względu na współistniejący nowotwór prostaty oraz niewykonaną nefrektomię nerki prawej z guzem pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym. Leczenie niwolumabem będzie stosowane w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem (osobne zlecenie). Prawdopodobnie pacjent, którego dotyczy wniosek nie zostałby zakwalifikowany do jakiegokolwiek programu lekowego, ze względu na współistniejącego raka gruczołu krokowego. Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem on-label.*

*W 2019 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym w zbliżonym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w I linii leczenia. Zarówno Prezes*



Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RPA 105/2019) lub ze wskazaniem na konieczność obniżenia kosztów terapii (SRP 107/2019). Zalecenia PTOK 2020 również zalecają taki schemat w ramach programu lekowego.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki OS dla populacji IR / PR określono na podstawie danych od 719 pacjentów z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426. W pośrednim porównaniu ipi+niw vs pem+aks nie stwierdzono istotnej różnicy w OS między nimi (HR 1,27 [95%CrI: 0,85; 1,89]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu OS, pembrolizumab+aksyty nib może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 88%).

#### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki zebrane dla ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu RCC (n = 547), z minimalnym okresem obserwacji 17,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (48%), wysypka (34%), świąd (28%), biegunka (27%), nudności (20%), niedoczynność tarczycy (16%), bóle mięśniowo-szkieletowe (15%), bóle stawów (14%), zmniejszenie łaknienia (14%), gorączka (14%), wymioty (11%), nadczynność tarczycy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w badaniu CA209214, u 169/547 (31%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 382 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 144 (38%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ponadto, konsultant opiniujący wniosek opisał, że: „Leczenie immunoterapią niwolumabem z ipilimumabem w badaniu CheckMate 214 w porównaniu do leczenia sunitynibem wiązało się ze zwiększeniem odsetka obiektywnych odpowiedzi na terapię oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego (HR 0,66) w powyższej grupie chorych. Dlatego zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem wydaje się optymalnym sposobem postępowania, z którego pacjent może odnieść korzyść”.

### Konkurencyjność cenowa

Proponowane leczenie wydaje się być droższe od alternatywnego leczenia w schemacie określonym we wniosku pembrolizumab + aksytynib uznane jako równie skuteczne.

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

Według wniosków załączonych do zleceń MZ, koszt 3-miesięcznej terapii NIW-IPI wynosi: [REDAKTOWANE] zł brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ, który oszacowano na 196 621.68 zł brutto.

Zgodnie z wcześniejszymi wnioskami RDTL koszt 3 miesięcy terapii lekiem Keytruda wynosił [REDAKTOWANE] brutto, a koszt 3 miesięcznej terapii Inlyta wynosił: [REDAKTOWANE] zł brutto. Łączny koszt rzeczywisty [REDAKTOWANE] PLN brutto jest [REDAKTOWANE] od cen z obwieszczenia MZ wynoszącego 184 307,28 zł brutto oraz [REDAKTOWANE] od kosztów leczenia w proponowanym schemacie.

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

Zgodnie z wpisem we wniosku jedyną alternatywną technologią medyczną w sytuacji pacjenta jest schemat pembrolizumab + aksytynib.

Warto zwrócić uwagę, że na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem, lek Inlyta nie posiada rejestracji EMA w terapii skojarzonej z pembrolizumabem w I linii leczenia RCC, co nie dyskwalifikuje takiej terapii do rozważania w ramach RDTL.

### Uwaga Rady

Rada zwraca uwagę na potrzebę dobrego oszacowania potencjalnych ryzyk i korzyści, tak aby u mocno schorowanego pacjenta zastosowana terapia nie przyniosła więcej szkody niż pożytku.

### **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), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.99.2020 OT.422.101.2020 „Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia”. Data ukończenia: 9 września 2020.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Pfizer Polska Sp. z o. o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Pfizer Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Pfizer Polska Sp. z o. o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 229/2020 z dnia 14 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: zaawansowany rak  
nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 5 mg/ml, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z niwolumabem, wyłącznie u pacjenta z jednocześnie występującym rakiem prostaty.*

#### Uzasadnienie

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

*Szczegóły dotyczące populacji docelowej, podane we wniosku, dotyczą pacjenta w I linii leczenia farmakologicznego po leczeniu operacyjnym (nefrektomia lewostronna – 2007, adrenalektomia prawostronna – 2016, metastazektomie zmian w płucach – 2017, 2018), aktualnie w badaniu TK guz prawej nerki z meta do wątroby, pacjent ze współistniejącym rakiem gruczołu krokowego cT3aN0, stan po radioterapii, aktualnie w trakcie hormonoterapii uzupełniającej, ze względu na współistniejący nowotwór prostaty oraz niewykonaną nefrektomię nerki prawej z guzem pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym. Leczenie ipilimumabem będzie stosowane w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem (osobne zlecenie). Prawdopodobnie pacjent, którego dotyczy wniosek nie zostałby zakwalifikowany do jakiegokolwiek programu lekowego, ze względu na współistniejącego raka gruczołu krokowego. Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem on-label.*

*W 2019 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym w zbliżonym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w I linii leczenia. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RPA 105/2019) lub ze wskazaniem na konieczność obniżenia kosztów terapii*



(SRP 107/2019). Zalecenia PTOK 2020 również zalecają taki schemat w ramach programu lekowego.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Lek skuteczny, a wnioskowane wskazanie jest wskazaniem on-label.*

*Wyniki OS dla populacji IR / PR określono na podstawie danych od 719 pacjentów z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426. W pośrednim porównaniu ipi+niw vs pem+aks nie stwierdzono istotnej różnicy w OS między nimi (HR 1,27 [95%CrI: 0,85; 1,89]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu OS, pembrolizumab+aksyty nib może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 88%).*

#### Bezpieczeństwo stosowania

*Wyniki zebrane dla ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu RCC (n = 547), z minimalnym okresem obserwacji 17,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (48%), wysypka (34%), świąd (28%), biegunka (27%), nudności (20%), niedoczynność tarczycy (16%), bóle mięśniowo-szkieletowe (15%), bóle stawów (14%), zmniejszenie łaknienia (14%), gorączka (14%), wymioty (11%), nadczynność tarczycy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).*

*Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w badaniu CA209214, u 169/547 (31%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 382 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 144 (38%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego.*

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

*Ponadto, konsultant opiniujący wniosek opisał, że: „Leczenie immunoterapią niwolumabem z ipilimumabem w badaniu CheckMate 214 w porównaniu do leczenia sunitynibem wiązało się ze zwiększeniem odsetka obiektywnych odpowiedzi na terapię oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego (HR 0,66) w powyższej grupie chorych. Dlatego zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem wydaje się optymalnym sposobem postępowania, z którego pacjent może odnieść korzyść”.*

### Konkurencyjność cenowa

Proponowane leczenie wydaje się być droższe od alternatywnego leczenia w schemacie określonym we wniosku pembrolizumab + aksytynib, które uznane zostało przez wnioskodawców jako równie skuteczne.

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

Ze względu na ogólność wniosku populacja objęta leczeniem jest trudna w oszacowaniu. Według wniosków załączonych do zleceń MZ koszt 3-miesięcznej terapii NIW-IPI wynosi: [REDAKTOWANE] zł brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ, który oszacowano na 196 621.68 zł brutto na jednego pacjenta.

Po sprawdzeniu z wcześniejszymi wnioskami RDTL, koszt 3 miesięcy terapii lekiem Keytruda wynosił [REDAKTOWANE] brutto, a koszt 3 miesięcznej terapii Inlyta wynosił: [REDAKTOWANE] zł brutto. Łączny koszt rzeczywisty [REDAKTOWANE] PLN brutto jest [REDAKTOWANE] od cen z obwieszczenia MZ wynoszącego 184 307,28 zł brutto oraz [REDAKTOWANE] od kosztów leczenia w proponowanym schemacie.

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

Zgodnie z wpisem we wniosku, jedyną alternatywną i równie skuteczną technologią medyczną w sytuacji pacjenta jest schemat pembrolizumab + aksytynib.

Warto zwrócić uwagę, że na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem, lek Inlyta nie posiada rejestracji EMA w terapii skojarzonej z pembrolizumabem w I linii leczenia RCC, co jednak nie dyskwalifikuje takiej terapii do rozważania w ramach RDTL.

### Uwaga Rady

Rada zwraca uwagę na potrzebę dobrego oszacowania potencjalnych ryzyk i korzyści, tak aby u mocno schorowanego pacjenta zastosowana terapia nie przyniosła więcej szkody niż pożytku.

### **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), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.99.2020 OT.422.101.2020 „Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia”. Data ukończenia: 9 września 2020.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Pfizer Polska Sp. z o. o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Pfizer Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Pfizer Polska Sp. z o. o.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 230/2020 z dnia 14 września 2020 roku

o projekcie programu „Samorządowy program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Rzepin na lata 2020-2025”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Samorządowy program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Rzepin na lata 2020-2025”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Oceniany projekt realizuje priorytet: „rehabilitacja,” należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).*

*Głównym założeniem projektu programu jest przywrócenie pełnej lub maksymalnie możliwej sprawności fizycznej co najmniej 400 mieszkańców gminy Rzepin, dotkniętych problemem urazów lub chorób przewlekłych i zapalnych układu ruchu, poprzez kompleksowe działania edukacyjne i rehabilitacyjne prowadzone na terenie gminy w latach 2020-2025, które zaplanowano w odpowiedzi na ograniczoną na terenie gminy dostępność do świadczeń ambulatoryjnej rehabilitacji leczniczej finansowanych ze środków publicznych. Populację docelową programu stanowią dorośli mieszkańcy gminy Rzepin, którzy mają rozpoznaną chorobę przewlekłą lub zapalną układu ruchu lub przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy uraz. W programie przewidziano wizytę lekarską, podczas której będzie wykonane badanie lekarskie oraz analiza dokumentacji medycznej, stwierdzenie braku przeciwwskazań do udziału w programie, edukacja zdrowotna w zakresie profilaktyki wtórnej zdiagnozowanej u pacjenta jednostki chorobowej, zaplanowanie indywidualnego planu rehabilitacyjnego. W kolejnym etapie będzie przygotowany indywidualny plan rehabilitacyjny – dobrane indywidualnie procedury o łącznej sumie maksymalnie 600 punktów na cały cykl rehabilitacyjny. Ocena efektywności interwencji będzie miała miejsce podczas kontrolnej wizyty lekarskiej, podczas której będzie miało badanie lekarskie z dokonaniem ponownej oceny zdrowia*



*w skali VAS, wydanie ewentualnych zaleceń po zakończeniu rehabilitacji, przekazanie ankiety satysfakcji.*

*Koszt jednostkowy oszacowano na 900 zł/osobę, a koszt całkowity 300 000. Program zostanie sfinansowany ze środków gminy Rzepin, gmina będzie się ubiegać o dofinansowanie na podstawie art. 48d ust. 1 Ustawy.*

*Należy zaznaczyć, że ćwiczenia fizyczne powinny być istotnym elementem rehabilitacji osób z chorobą zwyrodnieniową stawów niezależnie od wieku, chorób współistniejących, nasilenia bólu czy niepełnosprawności (RACGP 2018, NICE 2014).*

#### **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.441.79.2020 „Samorządowy program polityki zdrowotnej w zakresie rehabilitacji leczniczej mieszkańców gminy Rzepin na lata 2020-2025” realizowany przez: Gminę Rzepin, Warszawa, wrzesień 2020 oraz Aneksu „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży” z sierpnia 2016 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 231/2020 z dnia 14 września 2020 roku  
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej z zakresu  
pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VII-VIII  
z województwa mazowieckiego”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej z zakresu pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VII-VIII z województwa mazowieckiego”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

### Uzasadnienie

*Oceniany projekt realizuje priorytety: zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawałów serca, niewydolności serca i udarów mózgu; tworzenie warunków sprzyjających utrzymaniu i poprawie zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych, Dz.U. 2018 poz. 469).*

*Głównym założeniem projektu programu jest podniesienie poziomu wiedzy i poprawa umiejętności udzielania pierwszej pomocy przedmedycznej u co najmniej 80% uczniów uczestniczących w programie. Uczestnikami projektu będą uczniowie klas VII-VIII szkół podstawowych na terenie województwa mazowieckiego. Projekt będzie realizowany w latach 2020-2023. W opisie brak jest zaplanowanego budżetu na rok 2023.*

*W programie przewidziano akcję informacyjno-edukacyjną oraz 16-godzinne szkolenia z zakresu pierwszej pomocy przedmedycznej w szkołach podstawowych ze wszystkich subregionów woj. mazowieckiego. Będzie to 6h zajęć teoretycznych i 10h zajęć praktycznych, obejmujących przekazanie uczestnikom szkolenia wiedzy obejmującej zagadnienia, takie jak: postępowanie w miejscu zdarzenia; zawartość apteczki pierwszej pomocy; pomoc w przypadku utraty przytomności; resuscytacja krążeniowo-oddechowa; tamowanie krwotoków; postępowanie w przypadku złamań i zwichnięć, oparzenia i odmrożenia oraz innych stanach nagłych zagrażających życiu i zdrowiu. Szkolenia z pomocy przedmedycznej zostanie zakończone sprawdzeniem wiedzy (pre-test i post-test) oraz umiejętności.*



Koszt jednostkowy oszacowano na 2363 zł/szkoloną grupę, a koszt całkowity 600 000. Program zostanie sfinansowany ze środków województwa mazowieckiego.

Zgodne z wytycznymi ERC 2020 dotyczącymi zasad prowadzenia resuscytacji oraz edukacji w trakcie pandemii COVID-19, w czasie pandemii nie zaleca się przeprowadzania szkoleń praktycznych BLS dla osób niebędących pracownikami ochrony zdrowia, a w szczególności szkoleń masowych. Dla tych osób na czas pandemii do nauki podstawowych zabiegów resuscytacyjnych ERC 2020 zaleca samokształcenie, wykorzystanie dostępnych aplikacji i możliwości oferowanych przez rzeczywistość wirtualną.

Wytyczne ERC 2015 podkreślają, że niezależnie od wybranej metodologii w programach nauczania BLS (basic life support) i AED następujące elementy powinny być uważane za kluczowe: gotowość do podjęcia RKO, włączając świadomość ryzyka, związanego z osobą i środowiskiem; rozpoznanie utraty przytomności, oddechów określanych jako gasping lub oddechów agonalnych u osób niereagujących na bodźce, udrożnienie dróg oddechowych i ocenę oddychania w celu potwierdzenia zatrzymania krążenia; dobrej jakości uciśnięcia klatki piersiowej (pod względem częstotliwości, głębokości, pełnego powrotu do wyjściowego kształtu oraz minimalizowania przerw w uciśnięciach) i oddechy ratownicze (czas wykonywania wdechu i objętość); informacja zwrotna/instrukcje (informacja zwrotna od osoby z zespołu resuscytacyjnego i/lub urzędzeń) podczas szkoleń z RKO w celu poprawy przyswajania umiejętności i ich utrwalania w trakcie kursów podstawowych zabiegów resuscytacyjnych.

Rada wskazuje na potrzebę jasnego określenia, które z klas i które szkoły zostaną wybrane do programu wraz z uzasadnieniem, dlaczego pozostałe szkoły i klasy nie będą brały udziału.

#### **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.441.80.2020 „Program polityki zdrowotnej z zakresu pierwszej pomocy przedmedycznej dla uczniów klas VII-VIII z województwa mazowieckiego” realizowany przez: Województwo mazowieckie, Warszawa, wrzesień 2020 oraz Aneksu „Programy zdrowotne w zakresie pierwszej pomocy przedmedycznej – wspólne podstawy oceny”, styczeń 2013 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 232/2020 z dnia 14 września 2020 roku  
o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie  
profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2”  
(woj. mazowieckie)

*Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2” (woj. mazowieckie), z uwagi na to, iż przedstawiony projekt dubluje działania POZ, która, zarówno w ramach stawki kapitałowej, jak i osobno finansowanego programu ChUK, prowadzi diagnostykę głównych czynników ryzyka chorób naczyniowych, w tym wykrywanie cukrzycy.*

### Uzasadnienie

*Wnioskodawca odniósł się do sytuacji epidemiologicznej, przedstawiając dane światowe, ogólnopolskie i regionalne. Wskazano, że w Polsce cukrzyca znajduje się na liście dziesięciu najczęściej występujących schorzeń przewlekłych u osób dorosłych. Z danych GUS wynika że w Polsce na tą chorobę cierpi ponad 2 mln osób, co stanowi ok. 8% populacji dorosłych, z czego 20%, nie jest tego świadoma. Zaznaczono również, że dla województwa mazowieckiego wskaźnik zapadalności rejestrowanej (tj. liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie publicznej służby zdrowia) w 2016 r. wynosił 33 600.*

*Jedynie w województwie śląskim wskaźnik ten był wyższy i wynosił 35 900. Co oznacza, że Mazowsze plasuje się na drugim miejscu w Polsce pod względem najwyższej zapadalności na cukrzycę.*

*Głównym założeniem projektu programu jest „zwiększenie wykrywalności cukrzycy typu 2 poprzez objęcie badaniami profilaktycznymi co najmniej 17 594 osób z populacji docelowej przewidzianej w programie w okresie jego realizacji”. Warto wskazać, że cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie (w odniesieniu do planowanego czasu) wytyczony, a jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności zaplanowanych działań. Należy zaznaczyć, że wykrycie choroby może nie przynieść wymiernych skutków dla pacjenta, gdyż konieczne jest zapewnienie leczenia tuż po zdiagnozowaniu. Dodatkowo*



cel dot. wykrywalności nie odpowiada na zagadnienia związane z kluczowymi efektami zdrowotnymi, np. spadkiem powikłań cukrzycowych.

W treści projektu wskazano również 2 cele szczegółowe, tj.: „spadek wskaźnika BMI u co najmniej 20% osób z nadwagą lub otyłością, których wykryty został stan przedcukrzycowy lub cukrzyca uczestniczących w konsultacjach dietetycznych w trakcie realizacji programu” oraz „zwiększenie wiedzy na temat znaczenia diety i aktywności fizycznej w profilaktyce cukrzycy typu 2 u co najmniej 75% uczestników wykładów edukacyjnych w formie grupowej”. Cele szczegółowe są możliwe do zrealizowania w efekcie zaplanowanych interwencji, jednak wnioskodawca nie wskazał uzasadnienia dla przyjętej wartości docelowej. W programie zaplanowano przeprowadzenie pre i post-testu, co jest działaniem zasadnym.

W projekcie programu zaproponowano 3 mierniki efektywności, tj. „liczba osób objętych programem (17 594 osób)” „iloraz liczby osób nadwagą i otyłością, u których wykryty został stan przedcukrzycowy lub cukrzyca i został odnotowany spadek wskaźnika BMI podczas trwania programu i osób z nadwagą lub otyłością, których wykryty został stan przedcukrzycowy lub cukrzyca, uczestniczących w konsultacjach dietetycznych w trakcie realizacji programu (20%)” oraz „wzrost wiedzy wśród uczestników wykładów edukacyjnych. Będzie on liczony dla każdego uczestnika na podstawie wyników testów pre-test i post-test (75%)”. Należy zaznaczyć, że mierniki powinny umożliwiać obiektywną i precyzyjną ocenę stopnia realizacji wyznaczonych celów oraz powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary. Wskaźnik nr 1 nie spełnia funkcji miernika efektywności, jednak może zostać wykorzystany podczas oceny zgłaszalności. Pozostałe wskaźniki odnoszą się do poszczególnych celów szczegółowych.

#### Uwaga Rady

Środki publiczne muszą być wydawane z rozwagą i nie może dochodzić do organizowania programów polityki zdrowotnej, które dublują działania finansowane przez NFZ.

#### **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.441.78.2020 „Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2” realizowany przez: Województwo Mazowieckie, Warszawa, wrzesień 2020 oraz Aneksu „Programy z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy – wspólne podstawy oceny” z kwietnia 2016”.