



**Rada Przejrzystości**  
działająca przy  
**Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

BP.401.40.2020.MKZ

**Protokół nr 38/2020**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 21 września 2020 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 11:08.

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Tomasz Młynarski
5. Adam Maciejczyk
6. Michał Myśliwiec – 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 leku Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farina), we wskazaniu: leczenie młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD-10: T86.0).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków Abraxane (nab-paklitaxel) i Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej.



5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64).
7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną acidum ursodeoxycholicum we wskazaniu: cholestaza ciężarnych.
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną fentanylum w postaci do stosowania donosowego we wskazaniu: ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwanie działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków..
9. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+ zamieszkałych na terenie miasta Mielca”,
  - 2) „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych prowadzonych przez Gminę Miasto Rzeszów na lata 2020-2024”,
  - 3) „Zabezpieczenie płodności na przyszłość u mieszkańców Poznania chorych onkologicznie na lata 2021-2023”,
  - 4) „Program profilaktyki chorób zakaźnych w zakresie szczepień ochronnych przeciw grypie dla kobiet w ciąży na lata 2021-2025” (m. Lublin).
10. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów dotyczący leków Abraxane oraz Sutent. Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu) wyłączyła go z prac w zakresie pkt 4 oraz 6 porządku obrad. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

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

Następnie Prowadzący posiedzenie poinformował Radę o realizowanym przez Agencję zleceniu, dotyczącym bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży oraz o tym, iż do tej pory Rada zajmowała się tym tematem w pełnym składzie osobowym. W związku z powyższym, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła uchwałę, iż posiedzenie Rady Przejrzystości w dniu 28 września, na którym ww. zlecenie będzie oceniane, odbędzie się w pełnym składzie.

**Ad 2.** Analityk Agencji omówił dane z raportu w sprawie oceny leku Acarizax (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. leczenia umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowy, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska Rady udział brali: Michał Myśliwiec, Tomasz Romańczyk, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski i Artur Zaczyński.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”,) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dla leku Mabthera (RDTL) we wskazaniu dot. choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, a propozycję opinii Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji streścił raportu dot. leków Abraxane i Tecentriq (RDTL) we wskazaniu: dot. przerzutowego trójjęmego rak piersi w terapii skojarzonej.

Propozycję opinii Rady dot. leku Abraxane przedstawił Maciej Karaszewski, a głos zabrali Artur Zaczyński oraz Adam Maciejczyk. W formułowaniu końcowej wersji opinii Rady uczestniczyli Michał Myśliwiec oraz Maciej Karaszewski. Następnie Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

W dalszej kolejności propozycję opinii Rady dot. leku Tecentriq przedstawił Artur Zaczyński, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dla leku Jakavi (RDTL) we wskazaniu: dot. mielofibrozy – wznova po transplantacji komórek krwiotwórczych, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 6.** Tytułem wstępu głos zabrał Adam Maciejczyk, po czym analityk Agencji zaprezentował kluczowe kwestie z raportu dot. leku Sutent (RDTL) we wskazaniu dot. raka nerki.

Propozycję opinii Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

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 6 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji podsumował raport dot. substancji czynnej acidum ursodeoxycholicum (off label) we wskazaniu: cholestaza ciężarnych, a propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

Głos zabrali Michał Myśliwiec oraz Tomasz Romańczyk.

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

**Ad 8.** Analityk Agencji podsumował raport dot. substancji czynnej fentanylum (off-label) we wskazaniu: ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, a propozycję opinii przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Barbara Jaworska-Łuczak, Michał Myśliwiec oraz Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 9. 1)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Mielec z zakresu szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Adam Maciejczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

**2)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Rzeszowa z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

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

**3)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Poznania z zakresu zabezpieczenia płodności na przyszłość u mieszkańców miasta chorych onkologicznie, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Michał Myśliwiec, Jakub Pawlikowski oraz Maciej Karaszewski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

**4)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Lublin z zakresu szczepień ochronnych przeciw grypie dla kobiet w ciąży, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

**Ad 10.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:05.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 68/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie oceny leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, we wskazaniu: leczenie młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem [redacted].*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Wniosek dotyczy leczenia młodzieży z alergicznym nieżytem nosa (AR) w wieku od 12 do 17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E). Produkt stosowany jest w terapii umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa, spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Częstość występowania objawów AR w grupie 13–14-latków wynosi 24,6%, natomiast w populacji dorosłej - 21%. Średnia częstość AR w populacji polskiej wynosi 22,54%. Wg. ekspertów klinicznych, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby refundowana w I roku refundacji wynosi od 2 do 5%, w II roku 4- 7% i w III roku 5-10%.*

##### Dowody naukowe

*Preparat Novo-Helisen Depot (terapia SCIT) jest jedyną dostępną aktualnie w Polsce, refundowaną u pacjentów od 5 roku życia, immunoterapią alergenową*



w alergicznym nieżycie nosa spowodowanym kurzem domowym. W wykonanym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa technologii lekowej Acarizax z komparatorem - Novo-Helisen Depot we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie zidentyfikował również pierwotnych badań RCT oraz badań wtórnych, oceniających stosowanie technologii lekowej Novo-Helisen Depot (komparator główny) w analizowanej populacji chorych.

Do oceny włączono 3 badania RCT (P001-publicacja Nolte 2016, JapicCTI nr 121848-publicacja Okubo 2016, P008-publicacja Maloney 2016) dotyczące stosowania technologii lekowej Acarizax, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczą kurzu domowego, w wieku powyżej 12 lat. Ze względu na brak wyszczególnienia wyników dot. subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat w wyżej wymienionych publikacjach, wnioskodawca włączył badanie Matsuoka 2017, będące analizą post-hoc, w której przedstawiono połączone wyniki uzyskiwane przez pacjentów w wieku od 12 do 17 lat w badaniach P001 i Okubo 2016.

Wykazano istotne statystycznie różnice w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia na korzyść ocenianej interwencji, w porównaniu z placebo, w zakresie:

- średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycia leków przeciwalergicznych łącznie (TCRS) MD=-1,04 [95% CI: - 1,69; - 0,39] p<0,01;
- średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa (DASS) MD=-0,87 [95% CI: -1,46; -0,28] p<0,01;
- średniego zużycia leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa MD=-0,06 [95% CI: - 0,12; - 0,003] p=0,04;
- średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek MD=- 0,28 [95% CI: -0,53; -0,03] p=0,03.

Analiza dokonana przez wnioskodawcę, na podstawie danych z publikacji Maloney 2016, wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą Acarizax a placebo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych OR=1,75 [95% CI: 0,87; 3,50] p=0,12, RD=0,14 [95% CI: -0,03; 0,31] p=0,11.

Na podstawie danych przedstawionych w Analizie klinicznej, można uznać, że preparat Acarizax® do immunoterapii podjęzykowej (SLIT) cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (większe ryzyko systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem w grupie SCIT; wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej w porównaniu ze SCIT). Również liczne wytyczne i stanowiska towarzystw międzynarodowych wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa SLIT, w porównaniu do SCIT.

Problem ekonomiczny

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Główne argumenty decyzji

*Preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany w tym wskazaniu w populacji pediatrycznej, pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii*

*w wytycznych i praktykę kliniczną, można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego.*

*Zarówno w analizie CMA, jak i CUA przyjęto, iż produkt Acarizax będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Analiza wpływu na budżet wykazała, iż w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax nastąpi [REDACTED]. Natomiast przyjęcie perspektywy społecznej [REDACTED].*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.10.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa”. Data ukończenia: 11 września 2020 r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (ALK-Abello A/S).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (ALK-Abello A/S) 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:** (ALK-Abello A/S).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 233/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD-10: T86.0)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 10 mg/ml, we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD-10: T86.0).*

#### Uzasadnienie

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

*Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (Chronic Graft versus Host Disease; cGvHD) jest stanem zagrażającym życiu, który może wystąpić u pacjentów po przeszczepieniu alogenicznych komórek macierzystych z krwi lub szpiku kostnego, zwanego przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT). Choroba jest wynikiem reakcji alogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepieniem lub rozwijających się z przeszczepu, skierowanej przeciwko antygenom biorcy. W zależności od obrazu wyróżnia się 2 typy GvHD : ostrą (ang. acute GvHD – aGvHD) i przewlekłą (ang. chronic GvHD – cGvHD). (AOTMiT).*

*Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, wniosek dotyczy pacjenta z rozpoznaniem cGvHD, która wystąpiła po aloprzeszczepie szpiku z powodu przewlekłej białaczki szpikowej z transformacją do ostrej białaczki limfoblastycznej. Dotychczasowe leczenie pacjenta wyczerpało wszystkie zalecenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. Dodatkowo stosowano dazatynib, uzyskując pełną remisję cytogenetyczną, która pozwoliła na wykonanie alloHSCT 28.11.2011, powikłanego GvHD – z zajęciem wątroby, skóry i narządu wzroku; leczenie: metylprednizolon z cyklosporyną – choroba sterydozależna; zespół suchego oka – cyklosporyna dospojówkowo; z powodu obuocznej zaćmy – fakoemulsyfikacja obu oczu (2014), jaskra (2015) naszycie owodni z powodu owrzodzenia rogówki (2020), fotofereza pozaustrojowa (2015-*



2018), imatynib (2018), mykofenolan mofetilu (2018 – obecnie), 2019 – martwica aseptyczna kłykcia bocznej kości udowej prawej.

Produkt leczniczy MabThera nie był przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu (off-label).

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono: 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, 4 badania prospektywne i 3 badania retrospektywne.

Z przeglądu systematycznego z metaanalizą (Kharfan-Dabaja 2009) wynika, że po zastosowaniu rytuksymabu całościowa odpowiedź wyniosła 0,66 (95%, CI=<0,57;0,74>; brak heterogeniczności pomiędzy włączonymi badaniami). Częstość odpowiedzi na leczenie wynosiła 13%–100% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem skóry, 0–83% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem jamy ustnej, 0%–66% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem wątroby i 0%–38% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem płuc. Skuteczność rytuksymabu wykazano też w 7 badaniach, które zostały opublikowane po przeglądzie systematycznym. Odpowiedź na leczenie oceniano w różnych odstępach czasowych od rozpoczęcia badania. Największa liczba (n=5) badań dotyczy wyników w okresie 1 roku obserwacji: częstość wystąpienia kompletnej odpowiedzi mieści się w przedziale 0%–18%, częściowej odpowiedzi mieści się w przedziale 14%–77%, stabilnej choroby mieści się w przedziale 17%–43%, progresji mieści się w przedziale 3%–22%.

Odnaleziono 6 rekomendacji towarzystw naukowych, w których zaleca się włączenie rytuksymabu w ramach drugiej linii leczenia cGvHD.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Lek jest dość powszechnie stosowany w innych wskazaniach, m.in. w leczeniu chłoniaków niezłośliwych i jego bezpieczeństwo jest znane, a działania niepożądane (głównie infekcje), akceptowalne.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie oceniano, ale Ekspert AOTMiT uważa, że zysk przeważa nad ryzykiem.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1 miesięcznej terapii rytuksymabem, przy zakładanym dawkowaniu wynosi [REDAKOWANE]. Jest on ponad [REDAKOWANE] innych leków zawierających rytuksymab, znajdujących się na Obwieszczeniu MZ (leki biopodobne: Blitzima i Riximyo).

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

Wg eksperta, ciężka cGvHD, nieodpowiadająca na standardowe leczenie, występuje w Polsce u około 50-70 pacjentów rocznie, których koszt leczenia wyniesie ok. 2 milionów rocznie.

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

Technologię alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, jest pentostatyna, ale nie jest ona zarejestrowana w Polskim systemie opieki zdrowotnej. Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Dodatkowa uwaga Rady

Rada uważa, że powinien być stosowany najtańszy preparat rytuksymabu, dostępny w Polsce.

**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: WT.422.2.2020 „MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10:T86.0)”. Data ukończenia: 16.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 234/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: przerzutowy, trójujemny rak piersi (ICD-10: C50.9)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Abraxane (nab-paklitaksel), proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, fiolka á 100 mg, we wskazaniu: przerzutowy, trójujemny rak piersi (ICD-10: C50.9) – w ramach terapii skojarzonej z atezolizumabem.*

#### Uzasadnienie

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

*Termin rak potrójnie ujemny (TNBC, ang. triple-negative breast cancer) określa podtyp raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych – estrogenowego i progesteronowego – oraz nadekspresji HER-2 i w około 80% pokrywa się z typem bazalnym wg klasyfikacji molekularnej.*

*Trójujemny rak piersi częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. 5-letnie względne wskaźniki przeżycia, oszacowane na podstawie pacjentek z diagnozą potrójnie negatywnego raka piersi w latach 2010-2015, wahają się w przedziale 11-91%, w zależności od fazy zaawansowania, gdzie 11% dotyczy nowotworu rozsianego, a 91% - zmiany nowotworowej w granicach organu pochodzenia.*

*Wniosek dotyczy pacjentki, u której rozpoznano trójujemny rak piersi, po chemioterapię neoadjuwantową: 12 x PCL(paklitaksel), następnie 4 x doksorubicyna i cyklofosfamid, uzyskując częściową remisję kliniczną, z następczą mastektomią lewostronną z limfadenektomią pachową (w styczniu 2020 r.) i pooperacyjną radioterapię metodą VMAT w marcu. W lipcu 2020 stwierdzono przerzuty do kości.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Zidentyfikowano 1 wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem - IMpassion130. Porównywano w nim bezpośrednio*



terapię atezolizumabem, w skojarzeniu z nab-paklitakselem, z chemioterapią standardową (nab-paklitaxel) i placebo.

W przypadku analizy podgrupy pacjentów z przerzutami do kości, w ramach populacji ITT, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla OS pomiędzy porównywanymi grupami –HR = 0,8 (0,61 –1,07).

Mediana PFS wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI: 5,6 –7,4) dla grupy atezolizumabu oraz 5,5 miesiąca (95% CI: 5,3 –5,6) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,80 (95% CI: 0,69 –0,92; p=0,0021) – różnica w przeżyciu wolnym od progresji była istotna statystycznie.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3–4 były neutropenia (38 [8%] z 453 pacjentów w grupie atezolizumabu, w porównaniu z 36 [8%] z 437 pacjentów w grupie placebo), neuropatia obwodowa (25 [6%] vs 12 [3%]), zmniejszona liczba neutrofili (22 [5%] vs 16 [4%]) i zmęczenie (17 [4%] vs 15 [3%]).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z dokumentem EMA 2019, pacjenci, u których zdiagnozowano mTNBC, mają bardzo złe rokowania i od dziesięcioleci nie nastąpił znaczący postęp w terapii tej choroby, dlatego standardem leczenia jest nadal chemioterapia w monoterapii. Jednocześnie, w tym dokumencie wskazano, że całkowity stosunek korzyści do ryzyka jest uważany za pozytywny dla atezolizumabu, w skojarzeniu z nab-paklitakselem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), u których stwierdzono ekspresję PD-L1  $\geq$  1%, i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii, w przypadku choroby przerzutowej.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszty 3 miesięcy terapii skojarzonej Tecentriq + Abraxane dla jednego pacjenta to około [redacted] netto, a koszt rocznej terapii to około [redacted] netto.

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

Przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1050 pacjentów, wydatki NFZ mogą wynieść około [redacted], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1400 pacjentek koszty mogą wynieść około [redacted]. Uwzględniając pacjentki ze wznową, z ekspresją PD-L1 na  $\geq$ 1% powierzchni guza, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 429 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [redacted]; przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 573 pacjentek koszty mogą wynieść około [redacted].

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

*Nie wykorzystano wszystkich możliwości leczenia dostępnych w Polsce.*

**Główny argument decyzji**

*Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.*

*Mając natomiast na uwadze wytyczne kliniczne PTOK i ESMO, wskazujące na możliwość zastosowania w tym wskazaniu refundowanych w Polsce: antracyklin i taksoidów, kapecytabiny, winorelbiny, pochodnych platyny, nie zachodzą ww. przesłanki ustawowe do uznania za zasadne finansowanie wnioskowanej terapii.*

**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.422.104.2020 „Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaxel) we wskazaniu: przerzutowy, trójjęmny rak piersi (ICD-10: C50.9)”. Data ukończenia: 16.09.2020.



## 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 235/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 840 mg/14 ml, we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) – w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.*

#### Uzasadnienie

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

*Pacjentka ze zdiagnozowanym w 2019 r. rakiem piersi: ER - neg, PGR - neg, HER2 - neg, Ki67 - 50%. Nie stwierdzono mutacji BRCA. Potwierdzono ekspresję PDL-1 (ok 20% komórek). Ostateczny wynik wg TNM: TNM wg AJCC/UICC 7 ed.: cT2 cN1 M0 (CS IIB).*

*Termin raka potrójnie ujemnego (TNBC, ang. triple-negative breast cancer) określa podtyp raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych – estrogenowego i progesteronowego – oraz nadekspresji HER-2 i w około 80% pokrywa się z typem bazalnym wg klasyfikacji molekularnej. TNBC odsetkowo stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi, częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem.*

*5-letnie względne wskaźniki przeżycia, oszacowane na podstawie pacjentek z diagnozą potrójnie negatywnego raka piersi w latach 2010-2015, wahają się w przedziale 11-91%, w zależności od fazy zaawansowania, gdzie 11% dotyczy nowotworu rozsianego, a 91% - zmiany nowotworowej w granicach organu pochodzenia. Należy przyjąć, że wnioskowana pacjentka mieści się w dolnej części powyższego zakresu – otrzymała leczenie neoadjuwantowe: dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) i paklitaksel, wykonano mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową, pomimo tego stwierdzono przerzuty do kości.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano 1 wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – IMpassion130.

Badanie prowadzono w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej (dozwolona była chemioterapia w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego, pod warunkiem zakończenia terapii  $\geq 12$  mies. przed randomizacją). W badaniu porównywano bezpośrednio terapię atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem z chemioterapią standardową (nab-paklitaksel) i placebo.

W przypadku analizy podgrupy pacjentów z przerzutami do kości, w ramach badanej populacji, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla OS pomiędzy porównywanymi grupami – HR = 0,8 (0,61 – 1,07) (dla grupy atezolizumabu i dla grupy placebo).

W badanej populacji nie zaobserwowano różnic w jakości życia w czasie do pogorszenia objawów klinicznych (TTD) w HRQoL między ramionami terapii [HR 0,97 (95% CI: 0,80 - 1,18)]. W populacji PD-L1 (+) TTD w HRQoL w grupie atezolizumabu było również podobne do grupy placebo [HR 0,94 (95% CI: 0,69 - 1,28)].

W przypadku populacji PD-L1(+), mediana PFS wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI: 6,7 – 9,2) dla grupy atezolizumabu oraz 5,3 miesiąca (95% CI: 3,8 – 5,6) dla grupy placebo. Oszacowany HR wyniósł 0,63 (95% CI: 0,50 – 0,80) – różnica w przeżyciu wolnym od progresji dla podgrupy PD-L1(+) osiągnęła istotność statystyczną.

### Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Abraxane należą: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, limfopenia, mielosupresja, jadłowstręt, neuropatia obwodowa, neuropatia, niedoczulica, parestezja, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, łysienie, wysypka, ból stawów, ból mięśniowy, zmęczenie, osłabienie, gorączka.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w TNBC. Zgodnie z dokumentem EMA 2019, pacjenci, u których zdiagnozowano mTNBC, mają bardzo złe rokowania i od dziesięcioleci nie nastąpił znaczący postęp w terapii tej choroby, dlatego standardem leczenia jest nadal chemioterapia w monoterapii. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej uważa się za ogólnie akceptowalny w warunkach leczenia paliatywnego. Dlatego też stosunek korzyści do ryzyka uważa się za korzystny

dla populacji PD-L1  $\geq$  1%, ponieważ zaktualizowane dojrzałe dane pokazują klinicznie istotne różnice w zakresie PFS i OS. „Całkowity stosunek korzyści do ryzyka dla atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), u których stwierdzono ekspresję PD-L1  $\geq$  1%, i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w przypadku choroby przerzutowej, jest uważany za pozytywny”. [EMA 2019]. Należy zaznaczyć, że w ChPL leku Abraxane (nab-paklitaksel) brak jest wzmianki o stosowaniu go w skojarzeniu z atezolizumabem, zatem, na podstawie analizy zapisów ChPL można wnioskować, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z atezolizumabem (bez względu na wskazanie), będzie wiązało się z jego użyciem off-label.

#### Konkurencyjność cenowa

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszty 3 miesięcznej terapii skojarzonej lekami Tecentriq + Abraxane dla jednego pacjenta to około ██████████ netto, a koszt rocznej terapii to około ██████████ netto.

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

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), przyjęto założenie, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie lekowe, finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Zatem, w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii, należy spodziewać się wzrostu wydatków płatnika publicznego. Według danych KRN w 2017 (brak bardziej aktualnych danych) raka piersi odnotowano u ponad 18 tys. pacjentów, analizując roczną liczbę zachorowań można zauważyć systematyczny wzrost, w związku z powyższym aktualnie należy oczekiwać ponad 20 tys. nowych przypadków raka piersi rocznie. TNBC stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi (Ryś-Bednarska 2012). Zatem, szacunkowa liczba pacjentów z TNBC wynosi około 3-4 tys. rocznie. Brak jest jednak danych, pozwalających precyzyjnie określić liczebność populacji z TNBC po chemioterapii neo- oraz adjuwantowej i mastektomii z limfadenektomią pachową, ze wznową. Odnaleziono badanie przeprowadzone na polskich pacjentkach, gdzie nawrót uogólniony odnotowano u 35% (79 spośród 228 pacjentek w wyjściowym stadium I-IV) w badaniu Pogoda 2013. Należy zwrócić uwagę, że powyższy odsetek odnosi się do wszystkich włączonych do badania pacjentek, przy czym terapia neoadjuwantowa stosowana była u 71 pacjentek (31%), mastektomii poddanych było 175 (77%) pacjentek, a leczenie adjuwantowej zastosowano u 118 (49%) pacjentek – nie jest możliwe na podstawie tych danych oszacowanie jaki jest rzeczywisty odsetek wznowy u pacjentek leczonych terapią

neoadjuwantową i adjuwantową po mastektomii. Zatem, poniższe szacunki należy traktować jako obarczone dużą niepewnością. Liczbę pacjentek ze wznową (bez względu na ekspresję PD-L1) oszacowano na około 1 050 – 1 400, szacunki te obarczone są jednak dużą niepewnością.

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszt rocznej terapii jednego pacjenta – to około [REDACTED] netto. Zatem, uwzględniając pacjentki ze wznową, bez względu na ekspresję PD-L1, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1 050 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [REDACTED], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 1 400 pacjentek koszty mogą wynieść około [REDACTED]. Powyższe szacunki zakładają, że pacjent będzie leczony przez pełen okres 12 miesięcy, co jest mało prawdopodobne, należy zatem powyższe szacunki traktować jako wariant maksymalny. W badaniu IMpassion130, mediana PFS w ramieniu ocenianej interwencji wyniosła 7,2-7,5 miesiąca, brak jest wartości średniego czasu do progresji choroby. Czas do PFS można przyjąć jako maksymalny czas stosowania ocenianej interwencji, wtedy wydatki nie powinny przekroczyć około 60% oszacowanych powyżej wartości. W badaniu IMpassion130, do którego kwalifikowano chore na zaawansowanego TNBC, ekspresję PD-L1 na komórkach układu odpornościowego naciekających guz (na  $\geq 1\%$  powierzchni guza) stwierdzono u 40,9% pacjentek. Odsetek ten przyjęto w oszacowaniu liczebności populacji ze wznową z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  powierzchni guza. Tak oszacowana populacja docelowa wynosi około 429 – 573 pacjentów. Uwzględniając pacjentki ze wznową, z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  powierzchni guza, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 429 pacjentów wydatki NFZ mogą wynieść około [REDACTED], przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 573 pacjentek, koszty mogą wynieść około [REDACTED].

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

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

#### Dodatkowa uwaga Rady

Rada uważa że zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Można zatem domniemywać, że w świetle braku informacji o przeciwwskazaniach

do stosowania poniżej wskazanych substancji, nie zostały wykorzystane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych, co stoi w sprzeczności z zapisami art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach.

Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO, w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Taksoidy, jeżeli były stosowane w leczeniu adjuwantowym, mogą zostać zastosowane ponownie, jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi, zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby. Ponowne zastosowanie (w analogicznej sytuacji) antracyklin jest możliwe, o ile nie została osiągnięta maksymalna dawka skumulowana i przy braku przeciwwskazań kardiologicznych - zwłaszcza u chorych, u których uzyskano co najmniej roczne przeżycie wolne od choroby.

W 2020 roku w Agencji oceniano przedmiotowe produkty lecznicze we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (potrójnie ujemny rak piersi po wcześniejszej chemioterapii systemowej) w ramach RDTL [AOTMiT BIP 166/2020 i 167/2020]. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 199/2020 oraz 200/2020]; podobnie rekomendował Prezes Agencji [Opinia nr 94/2020 oraz 95/2020].

#### **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.422.104.2020 „Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9)”. Data ukończenia: 16.09.2020

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 236/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jakavi (ruksolitynib), tabletki á 20 mg, we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przeprowadzono zabieg splenektomii.*

#### Uzasadnienie

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

*Samoistne zwłóknienie szpiku czyli pierwotna mielofibroza (ang. Primary Myelofibrosis, PMF) należy do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Filadelfia. PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w ciągu 10 lat). Rokowanie w przypadku mielofibrozy jest najgorsze spośród wszystkich nowotworów mieloproliferacyjnych. Mediana przeżycia w PMF wynosi ok. 15 lat w grupie małego ryzyka do 1,3 roku w grupie dużego ryzyka. Choroba bardzo zmniejsza jakość życia w trakcie jej trwania, gdyż po powiększeniu śledziony dochodzi również do powiększenia wątroby, które razem wypełniają jamę brzuszną i mogą utrudniać poruszanie się.*

*W analizowanym przypadku, u pacjenta zdiagnozowano pierwotną mielofibrozę z obecnością mutacji JAK2 oraz ASXL, ze wskaźnikiem prognostycznym IPSS pośrednim-2 oraz DIPSS pośrednim-1. Zastosowano leczenie, obejmujące hydroksykarbamid, metyloprednizolon, momelotynib oraz ruksolitynib w ramach próby klinicznej. Przeprowadzono przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego. Po przeszczepie odnotowano małopłytkowość centralną, splenomegalię oraz hipersplenizm, w następstwie czego przeprowadzono zabieg splenektomii, z częściową resekcją wątroby*





*i ogona trzustki. Stwierdzono wtórną nadpłytkowość. Obecnie pacjent otrzymuje ruksolitynib, dobrze tolerowany (finansowany z własnych środków).*

*Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, tj. leczenie objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, natomiast opis szczegółowy wskazuje na znacznie ograniczoną populację docelową, tj. pacjenci z mielofibrozą po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przeprowadzono zabieg splenektomii.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono opisy przypadku oraz serii przypadków, opisujące zastosowanie ruksolitynibu u pacjentów po splenektomii (Ayli 2013 – opis przypadku, Aruch 2016 - opis serii przypadków) oraz zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (Janson 2016 – opis serii przypadków, w tym większości z mutacją JAK2; Kröger 2018 – opis serii przypadków). Wnioski autorów ww. badań, dotyczących populacji zbliżonych, sugerują, że zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej może zmniejszyć objawy choroby, zredukować nasilenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz poprawić jakość życia chorego.*

*Korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu potwierdza również opinia ekspercka, w której podkreśla się, że ruksolitynib wpływa na zmniejszenie objawów ogólnych (gorączki, poty nocne, świąd), dolegliwości bólowych kości i mięśni, poprawę stanu ogólnego, wzrost masy ciała, co prowadzi do znacznej poprawy jakości życia.*

*Wydaje się zatem, że choć ruksolitynib nie stanowi opcji terapeutycznej prowadzącej do wyleczenia, to może znacznie poprawić jakość życia chorych.*

#### Bezpieczeństwo stosowania

*Według ChPL, do bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów) występujących działań niepożądanych produktu Jakavi, u pacjentów z mielofibrozą, należą: zakażenia układu moczowego, półpasiec, zapalenie płuc, niedokrwistość (stopnia 4. Wg CTCAE<sup>1</sup> (<6,5g/dl); stopnia 3. wg CTCAE (<8,0 –6,5g/dl); dowolnego stopnia wg CTCAE), małopłytkowość (stopnia 3. wg CTCAE (50 000 – 25 000/mm<sup>3</sup>); dowolnego stopnia wg CTCAE), neutropenia dowolnego stopnia wg CTCAE, krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia), przyrost masy ciała, hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicerydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenia aktywności lipazy dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, wzrost*

<sup>1</sup> Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) wersja 3.0: stopień1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu

aktywności aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia wg CTCAE, nadciśnienie.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania produktu Jakavi przewyższają ryzyko, i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu. W przypadku włóknienia szpiku, CHMP uznał, że obserwowane, u pacjentów przyjmujących lek Jakavi, zmniejszenie rozmiaru śledziony i ograniczenie objawów są klinicznie istotne. Pod względem bezpieczeństwa Komitet uznał, że ryzyko zakażeń jest dopuszczalne, jednak wymaga dalszego monitorowania, natomiast inne znane zagrożenia takie, jak krwawienie lub zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, można odpowiednio leczyć.

Również Prezes AOTMiT i Rada Przejrzystości w latach 2014, 2016 i 2019, rozpatrując stosowanie ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, stwierdzili przewagę korzyści nad ryzykiem i uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii jest [REDAKTOWANE] niż wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ. W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Uwzględniając liczebność populacji z programu lekowego B.81, odsetek osób kwalifikujących się do transplantacji szpiku oraz odsetek osób, u których przeprowadza się zabieg splenektomii, liczebność populacji docelowej może wynosić kilka osób, dlatego wpływ na wydatki płatnika publicznego będzie niewielki.

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

Odnalezione wytyczne PTOK 2020 i ESMO 2015 nie zawierają wskazań, dotyczących leczenia pacjentów z mielofibrozą po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych oraz po splenektomii. Jedyne odnalezione wytyczne, odnoszące się do terapii pacjentów z mielofibrozą po splenektomii - to wytyczne brytyjskie (British Committee for Standards in Haematology, Reilly 2012). Sugerują one stosowanie hydroksymocznika lub kladrybiny po splenektomii. Zalecenie stosowania kladrybiny w tym wskazaniu jest już nieaktualne, natomiast hydroksymocznik był u pacjenta stosowany, w związku z czym wykluczono ten lek jako potencjalną technologię alternatywną. Tym samym,

*po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych, alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC).*

**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.422.105.2020 „Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych”. Data ukończenia: 16.09.2020.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Europharm Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Novartis Europharm Limited).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 237/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia  
(ICD-10: C64)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sutent (sunitynib), kapsułki twarde á 12,5 mg, opakowanie 28 kaps., we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64).*

#### Uzasadnienie

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

*Wniosek dotyczy pacjenta z rozpoznaniem histopatologicznym raka nerki niejasnokomórkowego (rak brodawkowaty typ II) oraz dodatkowo raka jasnokomórkowego (20% utkania), który nie kwalifikuje się do leczenia sunitynibem w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64). Pacjent należy do grupy o pośrednim rokowaniu (1 pkt skali MSKCC).*

*Rak nerki (RCC) jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. Rak brodawkowaty/papilarny stanowi ~16% przypadków w grupie nowotworów nerki. Standardowy współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (zachorowania na raka nerki ICD-10: C64, nie obejmuje raka miedniczki nerkowej) w 2017 r. w Polsce wyniósł 10,3 dla mężczyzn i 5,4 dla kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn i 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (1 525 u mężczyzn i 939 u kobiet) spowodowanych RCC. Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%.*

*Produkt leczniczy Sutent był pozytywnie oceniany w Agencji, w ramach RDTL, w czerwcu 2020 r, w raku nerki niejasnokomórkowym (chromofobnym) w stadium rozsiewu (z RCC).*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję przeglądu odnaleziono i włączono do analizy klinicznej dwie publikacje: Fernandez-Pello 2016 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii systemowych stosowanych w leczeniu niejasnokomórkowego raka nerki (w tym brodawkowego) oraz Abdel-Rahman 2015 – przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu w leczeniu niejasnokomórkowego raka nerki (w tym brodawkowego). Przegląd systematyczny Fernandez-Pello 2016 został oceniony wg skali AMSTAR II jako umiarkowanej jakości, natomiast przegląd Abdel-Rahman 2015 jako krytycznie niskiej jakości.

Wyniki przeglądu systematycznego Fernandez-Pello 2016 (wyniki dla ocenianej technologii pochodzą z dwóch RCT: ESPN i ASPEN) wskazały na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy sunitynibem (SUN) i ewerolimusem (EWE) w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w obu włączonych do analizy badaniach (ESPN, ASPEN). W badaniu ESPN w grupie leczonej SUN mediana OS wyniosła 16,6 mies., natomiast w grupie EWE – 14,9 mies. (95% CI: 7,1; 22,7); w badaniu ASPEN szczegółowe wyniki OS nie były dostępne. W zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w jednym z badań (ASPEN) wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść SUN w porównaniu z EWE. Mediana PFS w grupie SUN wynosiła od 5,7 do 8,1 mies. (odpowiednio w badaniach ESPN i ASPEN), natomiast w grupie EWE: od 4,1 do 5,5 mies. (odpowiednio w badaniach ESPN i ASPEN).

W przeglądzie systematycznym Abdel-Rahman 2015 (wyniki dla ocenianej technologii pochodzą z 2 badań prospektywnych II fazy: Ravaud 2009 i Plimack 2010 oraz 2 analiz retrospektywnych: Lee 2014 i Casuscelli 2014) przedstawiono wyniki dotyczące OS, PFS oraz wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) i wskaźnika kontroli choroby (DCR):

- mediana OS: od 10,8 mies. (Plimack 2010) do 15 mies. (Casuscelli 2014);
- mediana PFS: od 1,6 mies. (Plimack 2010) do 8,9 mies. (Casuscelli 2014);
- odsetek ORR (tj. odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi łącznie): od 0% (Plimack 2010) do 4% (Ravaud 2009);
- odsetek DCR (tj. odsetek odpowiedzi całkowitych, częściowych i stabilizacji choroby łącznie): od 35% (Plimack 2010) do 70% (Lee 2014).

W wytycznych PTU 2019 przedstawiono możliwe do zastosowania terapie (w tym sunitynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ogółem (nie wskazano, czy zalecenia dotyczą typu jasno, czy niejasnokomórkowego). Najnowsze wytyczne PTOK 2020 rekomendują zastosowanie u pacjentów z brodawkowym typem raka nerki zastosowanie

w pierwszej kolejności sunitynib (poziom dowodów naukowych II, B) lub pazopanib (IV, C), opcjonalnie ewerolimus (II,C) lub kryzotynib (IV,C)

Wytyczne europejskie w zakresie leczenia I linii raka nerki innego niż jasnokomórkowy wskazywały: ewerolimus (EAU 2020, ESMO 2020), sunitynib (EAU 2020, ESMO 2020), sorafenib (EAU 2020), temsyrolimus (EAU 2020), pazopanib (ESMO 2020), kabozantynib (ESMO 2020).

#### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z publikacją Fernandez-Pello 2016, w badaniach ESPN i ASPEN, w grupie SUN zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia raportowano u 78-88% pacjentów; w grupie EWE u 54-60% pacjentów. W grupie leczonej SUN najczęściej (u >10% pacjentów) raportowano: zmęczenie, nadciśnienie tętnicze, biegunkę, neutropenię i infekcje, a w grupie leczonej EWE anemię (11-14%).

W publikacji Abdel-Rahman 2015 bezpieczeństwo stosowania SUN opisano na podstawie trzech badań (Lee 2014, Plimack 2010 i Ravaud 2009):

- Lee 2014: u 43% pacjentów raportowano nadciśnienie, u 30% niedoczynność tarczycy. 40% pacjentów wymagało redukcji dawki i/lub przerwania leczenia.
- Plimack 2010: raportowano zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia: nadciśnienie (n=3), neutropenię (n=3), trombocytopenię (n=2), zapalenie błon śluzowych (n=3). Trzech pacjentów przerwało leczenie w związku z wystąpieniem toksyczności. Redukcja dawki lub przerwanie terapii raportowano u 9 pacjentów (39%).
- Ravaud 2009: u jednego pacjenta przerwano leczenie z powodu zawału mięśnia sercowego, a 12 pacjentów wymagało redukcji dawki z powodu wystąpienia toksyczności.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zgodnie z ChP, Sutent jest wskazany w leczeniu raka nerkowokomórkowego zaawansowanego i/lub z przerzutami. W związku z tym, że oceniane wskazanie jest zgodne z ChPL, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ wynosi on 42 616,10 PLN brutto.

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

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

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

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz przytoczoną opinię eksperta klinicznego, można stwierdzić, że nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.107.2020 „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64)”. Data ukończenia: 16.09.2020 r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Europe MA EEIG).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Pfizer Europe MA EEIG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Pfizer Europe MA EEIG).



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 238/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną acidum ursodeoxycholicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. cholestaza ciężarnych

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną acidum ursodeoxycholicum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. cholestaza ciężarnych.*

#### Uzasadnienie

*Cholestaza ciężarnych stanowi odwracalną chorobę wątroby, ściśle powiązaną z ciążą. Objawy kliniczne cholestazy obejmują intensywny świąd skóry, bez towarzyszącej wysypki oraz nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Cholestaza ciążowa nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia matki, ale może wiązać się z podwyższonym ryzykiem dla płodu.*

*W przeglądzie systematycznym Cochrane Library analizowano efektywność kliniczną kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu cholestazy ciężarnych. Na podstawie badań RCT, włączonych do metaanalizy, wykazano, że stosowanie kwasu ursodeoksycholowego, w porównaniu z placebo, prowadzi do zmniejszenia nasilenia świądu. Ocena częstości innych zaburzeń, w tym poronień i zdarzeń asfiksyjnych nie była możliwa, ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń. Profil działań niepożądanych kwasu ursodeoksycholowego jest akceptowalny. Najczęstsze działania niepożądane obejmują między innymi biegunki, bóle brzucha oraz pokrzywkę.*

*Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, w tym Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii, jedyną skuteczną technologią medyczną w niniejszym wskazaniu jest kwas ursodeoksycholowy, który jest aktualnie stosowany prawie u 100% pacjentek. Zdaniem ekspertów, lek znacząco zmniejsza nasilenie świądu, ogranicza ryzyko wystąpienia żółtaczk i powoduje normalizację parametrów biochemicznych, jak również wpływa na zmniejszenie ryzyka poronień i zgonów wewnątrzmacicznych.*



Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (w tym Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego 2012, NHS 2019, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E 2018) oraz europejskich wytycznych EASL 2017), kwas ursodeoksycholowy jest lekiem pierwszego rzutu w ocenianym wskazaniu. Europejskie wytyczne zwracają uwagę na ograniczone dowody naukowe, dotyczące stosowania kwasu ursodeoksycholowego, jednak zalecają kontynuację leczenia z jego wykorzystaniem. W większości wytycznych u pacjentek z cholestazą zalecana jest także suplementacja witaminy K.

Zgodnie z opiniami ekspertów, populacja kobiet, u których kwas ursodeoksycholowy byłby stosowany, wynosi od około 50 do 1000 osób. Dzienny koszt terapii oszacowano na 1,69 PLN. W związku z tym, maksymalne roczne wydatki budżetowe mogą wynieść około 600 tys. PLN brutto.

Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, rekomendacje kliniczne i opinie ekspertów, które zalecają stosowanie kwasu ursodeoksycholowego jako terapii pierwszorzutowej w leczeniu cholestazy ciężarnych, a także fakt, że finansowanie technologii nie będzie się wiązało ze znacznymi obciążeniami budżetowymi, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4320.23.2020 „Acidum ursodeoxycholicum we wskazaniu: cholestaza ciężarnych”.  
Data ukończenia: 16 września 2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 239/2020 z dnia 21 września 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną fentanylum w postaci do stosowania donosowego w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną fentanylum w postaci do stosowania donosowego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków.*

#### Uzasadnienie

*Ból przebijający u chorych na nowotwory jest definiowany jako przejściowy wzrost natężenia bólu, obserwowany u chorych ze skutecznie leczonym bólem podstawowym, najczęściej przy zastosowaniu analgetyków opioidowych. Ten specyficzny rodzaj bólu cechuje zazwyczaj: znaczne nasilenie (powyżej 5 w skali NRS), krótki czas epizodu (najczęściej ok. 45-60 minut) i szybki (od kilkudziesięciu sekund do kilkudziesięciu minut,) najczęściej do 10 minut, wzrost nasilenia bólu.*

*Leczenie bólu przebijającego powinno być wpisane w szerszy, kompleksowy plan postępowania z chorymi na nowotwory, który uwzględnia stan kliniczny i preferencje pacjentów.*

*Zgodnie z treścią zlecenia, ocenianą interwencją są produkty lecznicze zawierające substancję czynną fentanyl w postaci donosowej, we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków. Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, oddziałującym z receptorem opioidowym*



$\mu$  jako jego agonista, wykazujący niskie powinowactwo do receptorów opioidowych  $\delta$ -i  $\kappa$ . Podstawowym działaniem terapeutycznym jest zniesienie czucia bólu. Wtórnymi działaniami farmakologicznymi są depresja oddechowa, bradykardia, hipotermia, zaparcia, zwężenie źrenic, uzależnienie fizyczne i euforia.

W ramach przeprowadzonego przeglądu, odnaleziono przegląd systematyczny biblioteki Cochrane autorstwa Wiffen 2017, dotyczący oceny skuteczności działania przeciwbólowego i występowania działań niepożądanych opioidów, stosowanych w leczeniu bólu związanego z procesem nowotworowym u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 17 lat, w każdych możliwych opcjach terapeutycznych. Jednak w przeglądzie systematycznym Wiffen 2017 nie znaleziono żadnych publikacji z badań pierwotnych, spełniających zakładane kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano również protokołów z trwających badań klinicznych. W związku z powyższym, autorzy nie oceniali skuteczności ani niekorzystnych skutków opioidów w leczeniu bólu, związanego z rakiem u dzieci i młodzieży.

Odnaleziono także publikację, będącą opisem badania retrospektywnego Coombes 2017, w którym oceniano skuteczność fentanylu o szybkim czasie reakcji wraz ze stosowaną podstawową terapią przeciwbólową, opartą o doustne preparaty morfiny, w leczeniu bólu przebijającego związanego z chorobą nowotworową u dzieci.

Podstawowym ograniczeniem badania Coombes 2017 był jego typ; była to retrospektywna analiza przypadków z jednego ośrodka oraz wielkość próby. Forma fentanylu w postaci aerozolu donosowego stosowana była przez jedną pacjentkę w wieku 6 lat.

Odnaleziono również pracę przeglądową Triarico 2019, która nie została włączona do głównej części analizy, ze względu na fakt, że nie zamieszczono w publikacji danych dotyczących metodologii. Podstawowym celem przeglądu była analiza aspektów klinicznych, dotyczących opioidów donosowych stosowanych u dzieci z bólem przebijającym, towarzyszącym chorobom nowotworowym, wraz z opisem czynników anatomicznych, fizjologicznych, związanych z lekiem oraz wyrobami medycznymi. Autorzy pracy wskazują, że donosowa forma podania fentanylu jest zatwierdzona do leczenia przebijającego bólu nowotworowego u dorosłych, gdyż profil farmakokinetyczny podania donosowego wydaje się podobny jak po podaniu dożylnym. Biodostępność fentanylu po podaniu donosowym szacuje się na około 70–80%. Ponadto, autorzy powołują się na przegląd systematyczny Cochrane z 2014 r., dotyczący donosowego podania fentanylu poprzez atomizer, w którym wykazano, że może być skutecznym środkiem przeciwbólowym w leczeniu pacjentów z ostrym, umiarkowanym i silnym bólem, z minimalnym narażeniem dla dzieci. W badaniu wykazano, że fentanyl w postaci donosowej zapewnia

porównywalną kontrolę bólu, w porównaniu do postaci dożylniej i doustnej morfiny lub ketaminy, z korzystniejszym profilem działań niepożądanych. Autorzy podkreślają fakt, że obecnie jest brak pediatrycznych randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych dla fentanylu w postaci donosowej, jak również wskazują możliwość jego zastosowania w leczeniu bólu przebijającego u dzieci z chorobami nowotworowymi

Autorzy badania Coombes raportują działania niepożądane jako wyniki zbiorcze dla całej grupy pacjentów przyjmujących wszystkie formy fentanylu o szybkim początku działania (doustna, przezskórna, donosowa). Wśród działań niepożądanych najczęściej były raportowane senność [2 przypadki (8%)] i nudności [2 przypadki (8%)]; odnotowano również po jednym przypadku wymiotów, suchości ust, zaburzeń odczuwania smaku. Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych ani incydentów związanych ze stosowaniem fentanylu o szybkim początku działania.

Odnaleziono 6 rekomendacji, dotyczących postępowania w ostrym lub przebijającym bólu u dzieci z zastosowaniem substancji czynnej fentanyl: polskie PTBB z 2017 r. oraz wytyczne Ministerstwa Zdrowia z 2019 r., brytyjskie NICE 2016 oraz APPM 2020, francuskie HAS 2000, jak również amerykańskie CDC 2016. Część wytycznych nie odnosi się bezpośrednio do fentanylu (leki opioidowe), jako możliwości terapeutycznej lub nie zaleca zastosowania tej substancji czynnej we wnioskowanej populacji.

Zastosowanie fentanylu u dzieci, jeżeli jest opisywane, to ma miejsce w wyjątkowych sytuacjach klinicznych lub w dawkach stosowanych do uśmierzania bólu urazowego. Wytyczne wskazują na istotny proces miareczkowania, jako rekomendowanego sposobu określania skutecznej dawki wywołującej efekt przeciwbólowy. W populacji pediatrycznej dawki określa się w odniesieniu do masy ciała, uznając za wartość referencyjną 1-2 µg/kg m.c. (APPM 2020), z możliwością zwiększenia dawki w kolejnych epizodach bólu przebijającego.

W rekomendacjach podkreślony jest fakt ograniczonych dowodów oraz możliwości potencjalnego negatywnego wpływu na dzieci i młodzież w postaci kształtowania się uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla fentanylu w ocenianych wskazaniach.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. we wnioskowanym wskazaniu jakim jest leczenie bólu przebijającego u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe

*działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków obecnie nie ma refundowanych żadnych substancji czynnych.*

*W ramach analizy wpływu na budżet, odstąpiono od oszacowania kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego, związanego z finansowaniem wnioskowanej technologii, z uwagi na brak danych dotyczących dawkowania oraz spodziewanej częstości podania fentanylu u dzieci.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4320.26.2020 „Fentanyl w postaci do stosowania donosowego we wskazaniu: ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków”. Data ukończenia: 16 września 2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 240/2020 z dnia 21 września 2020 roku

o projekcie programu „Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+ zamieszkałych na terenie miasta Mielca”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+ zamieszkałych na terenie miasta Mielca”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej, zaplanowany do realizacji przez miasto Mielec, zakładający przeprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom wśród osób 65+. Program ma być realizowany w 2020 roku. Planowane koszty całkowite zostały oszacowane na 32 000 zł. Program ma być finansowany z budżetu miasta Mielec. Opiniowany projekt realizuje następujące priorytety: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego” oraz „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii” należące do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469). Głównym założeniem projektu programu jest „roczne zmniejszenie liczby infekcji oraz powikłań poinfekcyjnych u 2% populacji 65+ objętej programem poprzez zwiększenie liczby osób zaszczepionych przeciwko pneumokokom”.*

*Populację docelową programu będą osoby w wieku powyżej 65 r.ż., zamieszkałe na terenie miasta Mielec, które nie były szczepione przeciwko pneumokokom.*

*W ramach programu planowane jest wykonanie szczepień przeciwko pneumokokom (poprzedzone badaniem lekarskim), a także prowadzenie działań informacyjno-edukacyjnych. Zgodnie z treścią projektu programu, osoby spełniające kryteria włączenia do programu zostaną zaszczepione 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV-13). Szczepienia przeciwko pneumokokom w populacji osób powyżej 65 r.ż. są rekomendowane m. in. przez: UK NHS (2018), CDC (2018), STIKO (2017), ACIP (2015), AAP (2014), NICE (2012). Osoby w wieku  $\geq 65$  lat, które nie były wcześniej szczepione przeciwko*





*pneumokokom, powinny najpierw otrzymać szczepionkę PCV13, a co najmniej rok później szczepionkę PPSV23 (IAC 2017, SATS/FIDSSA 2017, ACIP 2015). Również inne rekomendacje (NZMoH 2018, STS 2016, ACS/NACI 2016, PHAC 2016) zalecają podanie w pierwszej kolejności szczepionki PCV-13, a następnie PPSV-23.*

**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.441.81.2020 „Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+ zamieszkałych na terenie miasta Mielca” realizowany przez: Miasto Mielec, Warszawa, wrzesień 2020 oraz Aneksu „Szczepienia przeciwko pneumokokom wśród osób starszych – wspólne podstawy oceny” z grudnia 2018 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 241/2020 z dnia 21 września 2020 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych prowadzonych przez Gminę Miasto Rzeszów na lata 2020-2024”

*Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych prowadzonych przez Gminę Miasto Rzeszów na lata 2020-2024”.*

#### Uzasadnienie

*Uczestnikami PPZ są dzieci w wieku 12-13 lat, uczęszczające do klas VI szkół podstawowych z terenu miasta Rzeszów (badania przesiewowe) oraz ich rodzice/opiekunowie prawni i nauczyciele (edukacja).*

*Program dotyczy problemu zdrowotnego jakim są wady postawy wśród dzieci w wieku szkolnym oraz priorytetu zdrowotnego: „tworzenie warunków sprzyjających utrzymaniu i poprawie zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469). Głównym założeniem programu jest „poprawa stanu zdrowia populacji dzieci w wieku 12-13 lat w perspektywie długookresowej w Mieście Rzeszowie, dotkniętych problemem wad postawy, poprzez kompleksowe działania z zakresu profilaktyki pierwotnej i wtórnej prowadzone w ramach programu w latach 2020-2024.”*

*Dodatkowo, program zawiera 6 celów szczegółowych. Zaplanowane interwencje, to działania edukacyjne dla rodziców/opiekunów prawnych i nauczycieli, badanie przesiewowe w VI klasach szkół podstawowych (postawa prawidłowa i nieprawidłowa, skrzywienia boczne kręgosłupa, nadmierna kifoza piersiowa, lordoza pogłębiona), grupowe zajęcia z gimnastyki korekcyjno-kompensacyjnej, badanie kontrolne po ukończeniu zajęć korekcyjnych. Zaproponowano 8 mierników. Dwa z nich nie spełniają funkcji mierników efektywności.*

*Najważniejsze źródło wiarygodnych ocen prowadzonych na całym świecie programów profilaktyki medycznej - amerykańska grupa zadaniowa ds. programów zapobiegawczych - USPSTF, w niedawno zaktualizowanych*



rekomendacjach z roku 2018 stwierdza, iż obecnie dostępne dowody naukowe nie są wystarczające dla oceny bilansu korzyści i szkód, związanych z przesiewem w kierunku skoliozy młodzieńczej (w wieku od 10 do 18 lat). Stanowisko to poparło amerykańskie towarzystwo lekarzy rodzinnych - American Academy of Family Physicians (AAFP) w 2018 r. Negatywne rekomendacje odnośnie do prowadzenia programów przesiewowych, w kierunku młodzieńczej skoliozy idiopatycznej, opublikował również brytyjski narodowy komitet badań przesiewowych (UK National Screening Committee - UK NSC 2016). Autorzy wytycznych SOSORT wskazują, iż właściwe australijskie rady rekomendują przeciwko badaniom przesiewowym w kierunku skoliozy, a kanadyjskie rekomendacje, dotyczące działań profilaktycznych, nie wspominają o skoliozie. Amerykańskie organizacje, zrzeszające osoby związane z leczeniem skoliozy u dzieci (SRS/POSNA/AAOS/AAP), zachęcające do ćwiczeń w przypadkach skrzywień kręgosłupa, w wydany w roku 2015 Wspólnym Stanowisku przyznały, iż „do tej pory brak jest wyników prospektywnego, kontrolowanego, randomizowanego badania skryningu populacyjnego skoliozy. Odnośnie do samego wykrywania skoliozy, w przeglądzie systematycznym Montgomery 1990 wskazuje się na niską wartość predykcyjną wyniku dodatniego standardowego badania przesiewowego w kierunku wad postawy (ok. 5%), co oznacza, że 95% dzieci kierowanych jest w wyniku przesiewu do dalszej diagnostyki niepotrzebnie. Ponadto, zgodnie z wynikami wspomnianego przeglądu, częstsze badania przesiewowe zwiększają o ok. 30% liczbę skierowań na dalszą diagnostykę, nie zmieniając liczby ostatecznych rozpoznań. W przeglądzie Sabirin 2010 stwierdzono również, że nie ma silnych dowodów na to, że programy skryningowe są w stanie wykryć skoliozę w młodszym wieku, z niższym wynikiem krzywizny w skali Cobba. W aktualnym przeglądzie metod ćwiczeń specyficznych dla skoliozy (opublikowanym przez Day i wsp. w Archives of Physiotherapy 2019, 9-8) stwierdzono, iż brak jest dostatecznych dowodów by sugerować, iż specyficzne dla skoliozy ćwiczenia fizjoterapeutyczne mogą skuteczniej, niż brak interwencji, poprawić kąt Cobba (kąt skrzywienia kręgosłupa) u pacjentów z idiopatyczną skoliozą młodzieńczą.

#### **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.441.86.2020 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania wad postawy wśród uczniów szkół podstawowych prowadzonych przez Gminę Miasto Rzeszów na lata 2020-2024” realizowany przez: Miasto Rzeszów, Warszawa, wrzesień 2020 oraz Aneksu „Programy profilaktyki i korekcji wad postawy u dzieci – wspólne podstawy oceny” z marca 2018 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 242/2020 z dnia 21 września 2020 roku

o projekcie programu „Zabezpieczenie płodności na przyszłość u mieszkańców Poznania chorych onkologicznie na lata 2021-2023”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Zabezpieczenie płodności na przyszłość u mieszkańców Poznania chorych onkologicznie na lata 2021-2023”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT oraz finansowanie przechowywania gamet przez co najmniej dwa lata.*

#### Uzasadnienie

*Niepłodność powoduje poważne konsekwencje psychologiczne i ekonomiczne, zarówno na poziomie indywidualnym, jak i społecznym. WHO apeluje, by problem ten zaliczać do kategorii chorób społecznych. Procedura zabezpieczenia płodności na przyszłość nie jest obecnie w Polsce finansowana w ramach świadczeń gwarantowanych.*

*Wnioskodawca przedstawił informacje, dotyczące zjawiska niepłodności wśród osób dotkniętych chorobą nowotworową. Wskazano dane odnoszące się do nowotworów złośliwych jako jednego z najważniejszych problemów zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych na świecie. Podkreślono również wpływ leczenia chorób onkologicznych na płodność i układ płciowy pacjentów w wieku prokreacyjnym. W ramach problemu zdrowotnego scharakteryzowano pacjentów onkologicznych zainteresowanych zabezpieczeniem płodności na przyszłość, a także uzasadniono potrzebę wdrożenia programu.*

*Według wytycznych ASRM-SART 2006 chemioterapia i radioterapia stanowią znaczne ryzyko dla przyszłej płodności kobiet. W wytycznych NICE 2013 stwierdza się, że kriokonserwacja powinna być dostępna, jeśli leczenie u kobiety może doprowadzić do zaniku jej naturalnej płodności (także gdy występuje jedynie ryzyko), jednak w niektórych przypadkach szczególnemu rozważeniu powinno podlegać bezpieczeństwo i wykonalność tego procesu. Należy zaproponować zamrożenie oocytów bądź embrionów kobietom w wieku reprodukcyjnym (w tym dorastającym dziewczętom), przygotowywanym do leczenia nowotworu, które prawdopodobnie spowoduje ich niepłodność, jeżeli są w wystarczająco dobrym zdrowiu, by przejść stymulację jajników i zebranie komórek jajowych. W każdej*



strategii kriokonserwacji powinny zostać uwzględnione stopień ciężkości przebiegu choroby nowotworowej i ramy czasowe leczenia. Rekomendacje PTMRIE-PTGP 2018 podkreślają, że kriokonserwacja nasienia jest metodą z wyboru u pacjentów w wieku rozrodczym, przed planowaną radio- lub chemioterapią, a także zabiegami operacyjnymi potencjalnie mogącymi doprowadzić do upośledzenia ich płodności. Zgodnie z wytycznymi PTGO 2017, u mężczyzn jedyną rekomendowaną metodą zachowywania płodności o udowodnionej skuteczności jest mrożenie nasienia.

Głównym założeniem programu jest „ograniczenie zjawiska niepłodności i bezdzietności wśród mieszkańców Poznania w wieku 18-40 lat poprzez zabezpieczenie płodności na przyszłość u osób z chorobą nowotworową w stopniu nie mniejszym niż 30% z populacji docelowej”. Jeśli chodzi o cele szczegółowe, to pierwszy nie odnosi się do efektu zdrowotnego, drugi może okazać się trudny do osiągnięcia przy zaplanowanych interwencjach (kriokonserwacja komórek rozrodczych, bez przeprowadzenia procedury leczenia niepłodności), a trzeci został nieprawidłowo sformułowany w postaci działania. Z kolei wszystkie założone mierniki efektywności nie spełniają tej funkcji, choć mogą być wykorzystane podczas monitorowania. Tym samym wnioskodawca nie wskazał żadnego prawidłowo sformułowanego miernika i nie odniósł się do kwestii zmniejszenia bezdzietności wśród osób poddanych procedurze zabezpieczenia płodności.

Populację docelową będą stanowić osoby w wieku 18-40 lat z chorobą nowotworową, spełniające ustawowe warunki kwalifikacji do podjęcia leczenia niepłodności metodą zabezpieczenia płodności na przyszłość, zamieszkujące na terenie miasta Poznań.

Wnioskodawca wskazał, że liczba zachorowań na nowotwory w populacji 18-40 lat w 2017 r. wyniosła 459 wśród mężczyzn i 816 wśród kobiet. Przyjęta została populacja docelowa na poziomie 65 osób rocznie (tj. łącznie 205 osób) – 40 kobiet i 25 mężczyzn. Nie przedstawiono jednak uzasadnienia dla przyjętej liczby. Ze względu na brak wiarygodnych danych, dotyczących liczby osób, które realnie kwalifikują się do interwencji zaplanowanej przez wnioskodawcę, weryfikacja przyjętych założeń nie jest możliwa.

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie procedury zabezpieczenia płodności oraz konsultację psychologiczną wraz z oceną ryzyka psychologicznego i indywidualnym planem opieki psychologicznej. Uczestnik będzie miał prawo skorzystać z dofinansowania do jednej procedury zabezpieczenia płodności na okres 12 miesięcy. Procedura poprzedzona zostanie kwalifikacją medyczną uczestników, obejmującą ocenę ryzyka niepłodności przy leczeniu nowotworu i zasadność pobrania komórek rozrodczych. U mężczyzn zostaną pobrane komórki rozrodcze (nasienie) i wykonany zostanie proces kriokonserwacji oraz umieszczenie w banku komórek rozrodczych. U kobiet zostanie wykonany zabieg

pobrania komórek jajowych i umieszczenie w banku komórek rozrodczych. Na zakończenie, uczestnikom zostanie wydana dokumentacja, potwierdzająca wykonanie procedury zabezpieczenia płodności na przyszłość, wraz ze wskazaniem opłaconego okresu przechowywania komórek w ramach dofinansowania zapewnionego w programie. Zawarte w programie interwencje pozostają w zgodzie z rekomendacjami i przepisami ustawy z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności.

W programie założono, że prowadzone zostaną działania edukacyjno-informacyjne, skierowane do osób, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy, dotyczące możliwości zabezpieczenia płodności na przyszłość w ramach programu. Działania te skierowane będą również do osób zaangażowanych w proces leczenia i pracujących z chorymi na nowotwory w celu tworzenia i wzmocnienia współpracy interdyscyplinarnej przy procesach oncofertility, odnoszących się do potencjalnych uczestników programu.

Realizatorem programu będzie podmiot leczniczy, wyłoniony w drodze konkursu ofert. Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji. Ocena jakości świadczeń w programie dokonana zostanie na podstawie analizy ankiet satysfakcji, skierowanych do uczestników programu. Jednakże ewaluacja została zaplanowana w sposób niewłaściwy – większość wskaźników odnosi się do oceny zgłaszalności do programu. Ewaluacja powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu, co nie zostało uwzględnione w projekcie.

W projekcie programu przedstawiono koszt jednostkowy, który został oszacowany na 1 770 zł, w odniesieniu do mężczyzny i 4 800 zł w przypadku kobiety, co obejmuje konsultację lekarską, kwalifikującą do programu, konsultację psychologiczną/psychoonkologiczną, badania diagnostyczne, konsultację lekarską kwalifikującą do zabezpieczenia płodności, zabieg pobrania komórek jajowych w znieczuleniu oraz zamrożenie nasienia/komórek jajowych z zachowanym potencjałem i przechowywanie przez 12 miesięcy. Przewidziano także koszty: organizacyjne (10 000 zł), na działania informacyjno-edukacyjne (10 000 zł), monitoringu i ewaluacji (2 500 zł), koordynacji i zarządzania programem (2 500 zł), a także rezerwę budżetową (10 000 zł). Koszt całkowity programu wynosi 825 000 zł. Program zostanie sfinansowany z budżetu miasta Poznań.

**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.441.84.2020 „Zabezpieczenie płodności na przyszłość u mieszkańców Poznania chorych onkologicznie na lata 2021-2023” realizowany przez: Miasto Poznań, Warszawa, wrzesień 2020 oraz Raportu oceny nr OT.440.3.2016 dot. programu polityki zdrowotnej pn. „Program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w latach 2016-2020”.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 243/2020 z dnia 21 września 2020 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki chorób zakaźnych w zakresie szczepień ochronnych przeciw grypie dla kobiet w ciąży na lata 2021-2025”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki chorób zakaźnych w zakresie szczepień ochronnych przeciw grypie dla kobiet w ciąży na lata 2021-2025”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Opiniowany projekt wpisuje się w priorytet: „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2020 r. szczepienia przeciw grypie należą do grupy szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków Ministra Zdrowia. We wspomnianym dokumencie szczepienia te zaleca się m.in. „kobietom w ciąży lub planującym ciążę”.*

*Głównym założeniem programu jest „uzyskanie 30% populacji kobiet, będących w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, zaszczepionych przeciwko grypie w latach 2021-2025”. Założenie to nie odnosi się bezpośrednio do efektu zdrowotnego. W projekcie wskazano również 2 cele szczegółowe: „wzrost świadomości i poziomu wiedzy na temat szczepień przeciwko grypie, ich skuteczności i powikłań poszczepiennych wśród kobiet objętych programem” oraz „spadek wskaźników zachorowalności na grypę i choroby grypopodobne o 10% na terenie Lublina”. Pierwszy cel szczegółowy może okazać się trudny do zmierzenia, ze względu na brak zaplanowania pre-testu i post-testu. W przypadku drugiego celu, nie wskazano uzasadnienia dla przyjętej wartości docelowej, odnoszącej się do ogólnej populacji zamieszkałej w Lublinie. Także większość założonych mierników efektywności nie spełnia takiej funkcji, choć mogą być one wykorzystane podczas monitorowania.*

*W projekcie programu zaplanowano wykonanie szczepień przeciwko grypie wśród kobiet w II i III trymestrze ciąży, zameldowanych na terenie Lublina,*





zakwalifikowanych do szczepienia po badaniu lekarskim. Wnioskodawca wskazał, że „według wytycznych, szczepienia przeciwko grypie mogą być wykonywane w każdym okresie ciąży. Jednak większość informacji o bezpieczeństwie ich stosowania dotyczy drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zazwyczaj lekarze zalecają szczepienie przeciwko grypie od drugiego trymestru ciąży, aby uniknąć ewentualnego związku samoistnych poronień ze stosowaniem szczepionki w pierwszym trymestrze ciąży”. Natomiast, zgodnie z większością odnalezionych rekomendacji, zaleca się szczepienia przeciwko grypie kobietom w ciąży niezależnie od trymestru (NACI 2019, AAP 2018, ACIP 2018, ACOG 2018, JCVI 2018, WHO 2017, ATAGI 2017, CPS 2017, KLR 2016, ECDC 2012, za wyjątkiem stanowiska STIKO 2016).

Wnioskodawca zaplanował szczepienia w okresie od 1 września do 15 grudnia danego roku. Szczepienia mają objąć 682 kobiety, w każdym sezonie (w 2019 r. ogólna liczba kobiet w ciąży wyniosła 3 615 kobiet). Wykorzystane zostaną szczepionki czterowalentne inaktywowane, zarejestrowane i dopuszczone do obrotu w Polsce, co znajduje odzwierciedlenie w rekomendacjach. Ostatecznego wyboru szczepionki ma dokonać realizator programu. Zgodnie ze wszystkimi Charakterystykami Produktu Leczniczego, wskazanej grupy szczepionek możliwe jest szczepienie kobiet na każdym etapie ciąży.

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie akcji edukacyjnej, która ma być prowadzona w trakcie wizyty. Eksperti kliniczni zwracają uwagę, że istotną rolę w programach polityki zdrowotnej, dotyczących profilaktyki grypy, odgrywa edukacja zdrowotna. Zakres tematyczny, przewidziany w ramach edukacji, jest zgodny z wytycznymi KLR 2016.

Informacje na temat programu mają być zamieszczone m.in. na stronie internetowej Urzędu Miasta, w lokalnych mediach, mediach społecznościowych oraz szkołach rodzenia. Akcja informacyjna będzie również prowadzona w podmiotach leczniczych wykonujących szczepienia.

Realizatorem programu zostanie podmiot leczniczy, wyłoniony w drodze konkursu ofert. Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji. Ocena jakości świadczeń zakłada przeprowadzenie anonimowej ankiety. Ze względu na małą liczbę prawidłowo sformułowanych wskaźników efektywności, kompleksowa ewaluacja programu może okazać się utrudniona.

W projekcie programu przedstawiono koszt jednostkowy, który został oszacowany na ok. 90 zł/os., co obejmuje m.in. badanie lekarskie, wykonanie szczepienia, utylizację odpadów i edukację. Koszt akcji informacyjnej i monitorowania został oszacowany na 20 000 zł rocznie, a koszt ewaluacji – na 5 000 zł. Koszt całkowity wyniesie 411 900 zł (ok. 81 380 zł rocznie.) Program ma zostać w całości sfinansowany z budżetu miasta.

**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.441.85.2020 „Program profilaktyki chorób zakaźnych w zakresie szczepień ochronnych przeciw grypie dla kobiet w ciąży na lata 2021-2025” realizowany przez: Miasto Lublin, Warszawa, wrzesień 2020 oraz Aneksu „Programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, z lipca 2018 r.