



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.41.2020.MKZ

Protokół nr 39/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 28 września 2020 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:15

Członkowie Rady obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (wymagane kworum 14 osób):

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Dariusz Jarnutowski
4. Maciej Karaszewski
5. Dorota Kilańska
6. Adam Maciejczyk
7. Tomasz Młynarski
8. Michał Myśliwiec
9. Rafał Niżankowski – prowadził posiedzenie
10. Tomasz Pasierski
11. Jakub Pawlikowski
12. Tomasz Romańczyk
13. Piotr Szymański
14. Janusz Szyndler
15. Artur Zaczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Rafał Suwiński
2. Anetta Undas

Prowadzący stwierdził, że obrady są prawomocne z uwagi na wymagane kworum.

Przewodniczący przedstawił porządek obrad:

1. Przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady.
3. Przygotowanie opinii w sprawie opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach narządowych: ginekologia onkologiczna (we wskazaniach: ICD-10: C53 nowotwór złośliwy szyjki macicy, ICD-10: C54 nowotwór złośliwy trzonu macicy, ICD-10: C56 nowotwór złośliwy jajnika).
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.



5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności dodania do listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży:
 - 1) Substancji czynnych stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej:
 - steroidy
 - wziewne: budesonid, beklametazon, cyklezonid, flutykazon, mometazon.
 - systemowe: hydrokortyzon, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon.
 - leki rozszerzające oskrzela:
 - β 2-agoniści wziewne krótkodziałające: fenoterol, salbutamol.
 - β 2-agoniści wziewne długodziałające: formoterol, salmeterol.
 - cholinolityki wziewne krótkodziałające: bromek iprapropium.
 - antagoniści receptorów leukotrienowych: montelukast.
 - 2) Produktów zawierających kwas ursodeoksycholowy, we wskazaniu: cholestaza ciężarnych.
 - 3) Szczepionek przeciwko grypie, we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych,
 - 4) Produktów zawierających substancje czynne: okskarbazepina, lewetyracetam, lamotrygina, karbamazepina, kwas walproinowy, we wskazaniu: padaczka.
6. Przygotowanie opinii w zakresie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar (piana na skórę) (50 μ g+0,5 mg)/g, 60 g, GTIN 05909991283599.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4) – wznowa po leczeniu.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)].
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowych opisach programów lekowych „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz „leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz połączenia ich w jeden program „Leczenie spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.
10. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną rituximabum, stosowanych aktualnie w programie lekowym „B.12 Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD – 10 C82, C83)” na kategorię dostępności refundacyjnej leki stosowane w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym – chłoniaki złośliwe C.82, C.83.
11. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33).
12. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom grupy B skierowany do dzieci z terenu Gminy Bestwina na lata 2020-2023”,
 - 2) „Program polityki zdrowotnej w zakresie zapobiegania próchnicy u dzieci w wieku 9 i 10 lat uczęszczających do szkoły podstawowej, mieszkańców Imielina w latach 2021-2026”.
13. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada jednogłośnie (15 głosów „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów dotyczący leków Keytruda oraz Imbruvica. Rada jednogłośnie (14 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu) wyłączyła go z prac w zakresie pkt 3, 6 oraz 10 porządku obrad. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 3. Analityk Agencji omówił najważniejsze kwestie z raportu w sprawie opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach narządowych: ginekologia onkologiczna, a propozycję opinii Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Dorota Kilańska, Adam Maciejczyk, Rafał Niżankowski, Tomasz Romańczyk, Maciej Karaszewski oraz Jakub Pawlikowski.

Na posiedzenie dołączyła Barbara Jaworska-Łuczak, która nie zadeklarowała konfliktu interesów.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 głosów „za”, Barbara Jaworska-Łuczak nie brała udziału w głosowaniu ze względu na problemy z połączeniem) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie oceny leku Keytruda (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. leczenia raka nerki, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska Rady udział brali: Tomasz Pasiński, Michał Myśliwiec, Adam Maciejczyk, Tomasz Młynarski, Rafał Niżankowski, Anna Gręziak oraz Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 5. Propozycję poszczególnych fragmentów opinii Rady przedstawili: Piotr Szymański, Anna Cieślik, Anna Gręziak oraz Rafał Niżankowski w zastępstwie Barbary Jaworskiej-Łuczak, która miała chwilowe problemy z połączeniem.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji opinii Rady głos zabrali: Rafał Niżankowski, Anna Gręziak, Barbara Jaworska-Łuczak, Janusz Szynkler oraz Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (16 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji omówił dane z raportu dot. utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar (piana na skórę), a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Pasiński.

W dyskusji uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasiński, Maciej Karaszewski oraz Dorota Kilańska.

Po sformułowaniu końcowej wersji opinii Rady, w czym udział wzięli Rafał Niżankowski i Tomasz Pasiński, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 12 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (15 osób obecnych, Barbara Jaworska-Łuczak nie brała udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Posiedzenie opuścili Adam Maciejczyk oraz Barbara Jaworska-Łuczak.

Ad 7. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dla leku Imbruvica (RDTL) we wskazaniu: dot.: białaczki włochatokomórkowej, a propozycję opinii Rady przedstawił Dariusz Jarnutowski.

W dyskusji głos zabrali: Michał Myśliwiec, Maciej Karaszewski i Tomasz Pasierski,

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 12 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (14 osób obecnych, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji streścił raport dot. leku Tagrisso (RDTL) we wskazaniu dot.: raka gruczołowego płuca z przerzutami, a propozycję opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji głos zabrali: Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Anna Gręziak, Rafał Niżankowski oraz Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji omówił kluczowe kwestie dot. wprowadzenia zmian w dotychczasowych opisach programów lekowych „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz połączenia ich w jeden program „Leczenie spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Rafał Niżankowski oraz Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 10. Analityk Agencji omówił raport dot. zasadności zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną rituximabum, stosowanych aktualnie w programie lekowym „B.12 Leczenie chłoniaki złośliwej (ICD – 10 C82, C83)”, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 11. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dla leku Keytruda (RDTL) we wskazaniu: dot.: raka płaskonabłonkowego tchawicy, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (13 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 12 1) Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej gminy Bestwina z zakresu szczepień przeciw meningokokom grupy B, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

Głos zabrał Michał Myśliwiec.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

2) Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej Imielina z zakresu zapobiegania próchnicy u dzieci w wieku 9 i 10 lat, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 13. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 15:15

Członkowie Rady uczestniczący w obradach:

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Dariusz Jarnutowski
4. Barbara Jaworska-Łuczak
5. Maciej Karaszewski
6. Dorota Kilańska
7. Adam Maciejczyk
8. Tomasz Młynarski
9. Michał Myśliwiec
10. Rafał Niżankowski
11. Tomasz Pasierski
12. Jakub Pawlikowski
13. Tomasz Romańczyk
14. Piotr Szymański
15. Janusz Szyndler
16. Artur Zaczyński



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 244/2020 z dnia 28 września 2020 roku

w sprawie opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w zakresie ginekologii onkologicznej, we wskazaniach: C53 nowotwór złośliwy szyjki macicy, C54 nowotwór złośliwy trzonu macicy, C56 nowotwór złośliwy jajnika

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie wstępną koncepcję organizacji kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach ginekologicznych (Gynecological Cancer Unit; GCU), pod warunkiem:

- *uwzględnienia organizacji GCU w procesie tworzenia Krajowej Sieci Onkologicznej;*
- *uwzględnienia w procesie koordynacji profilaktyki i współpracy GCU z lekarzami rodzinnymi;*
- *dopracowania modułu dotyczącego położnych środowiskowych i ich zadań w zakresie wczesnego wykrywania nowotworów ginekologicznych;*
- *rozszerzenia zakresu działalności GCU o pozostałe nowotwory ginekologiczne (nowotwory sromu);*
- *wprowadzenia obowiązku monitorowania efektywności klinicznej i finansowej działalności GCU, w tym poszerzenia zakresu wskaźników;*
- *wprowadzania wymagań formalnych dla centrów kompetencji opartych na analizie dostępu dla pacjenta do usługi, a nie do struktury organizacyjnej świadczeniodawcy;*
- *uzupełnienia ścieżek opieki, w tym dla pacjentek ze wznową;*
- *uwzględnienia zasad tworzenia GCU w obszarach, które dotychczas nie mają jednostki spełniającej wymagania, w taki sposób, aby Polska była równomiernie pokryta takimi ośrodkami, z zachowaniem okresu dostosowawczego.*

Rada stoi na stanowisku, że poprawiona koncepcja powinna zostać przedstawiona Radzie do oceny.



Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi kontynuację realizacji prac nad zleceniem Ministra z dnia 11.05.2018 dotyczących opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych kompleksowej opieki onkologicznej w zakresie nowotworów narządowych, tj.: raka piersi, raka płuca, raka jelita grubego, raka prostaty, ginekologii onkologicznej. Opracowanie założeń koncepcji organizacji kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach ginekologicznych obejmuje następujące elementy:

- stworzenie modelu ośrodka koordynującego, uwzględniający warunki organizacyjne dla wyspecjalizowanych jednostek typu „centra narządowe”, w tym dokumencie „centrum nowotworów ginekologicznych”
- opracowanie warunków realizacji dla świadczeń diagnostycznych, terapeutycznych i dla monitorowania danej grupy pacjentów
- zestaw mierników oceny diagnostyki i leczenia (w odniesieniu do struktury, procesów i wyniku).

Nowotwory ginekologiczne stanowią jedne z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce i na świecie. W 2017 r. w Polsce najwyższą zapadalność (wśród nowotworów ginekologicznych) odnotowano w przypadku nowotworu złośliwego trzonu macicy (5 984 przypadki stanowiące ok. 7,29% wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet). Rak trzonu macicy znajdował się na czwartym miejscu pod względem liczby zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet powyżej 15 r.ż., rak jajnika na miejscu szóstym, rak szyjki macicy na miejscu ósmym. Czynniki etiologiczne rozwoju poszczególnych nowotworów ginekologicznych różnią się pomiędzy sobą (z wyjątkiem obecności nowotworu w rodzinie oraz wieku). W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego – wysokoonkogennymi typami; do innych czynników można zaliczyć również wczesny wiek inicjacji seksualnej oraz wielu partnerów seksualnych, liczba porodów, status układu immunologicznego (osłabiona odporność np. wynikająca z zakażenia wirusem HIV), współistnienie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, palenie tytoniu, antykoncepcja hormonalna stosowana dłużej niż 5 lat. Do najważniejszych czynników etiologicznych w rozwoju raka trzonu macicy zalicza się m.in.: otyłość, nadmierne działanie estrogenów, nadciśnienie tętnicze. Natomiast w przypadku raka jajnika są to m.in.: nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2, zespół Lyncha czy też bezdzietność.

W celu wykluczenia lub zdiagnozowania nowotworu ginekologicznego, a także ewentualnego określenia stopnia jego zaawansowania, stosuje się: wywiad lekarski i badanie fizykalne, badanie ginekologiczne oraz odpowiednie świadczenia diagnostyki laboratoryjnej oraz diagnostyki obrazowej i nie

obrazowej. Podstawą postawienia diagnozy i oceny stopnia zaawansowania nowotworu jest pobranie materiału na badanie histopatologiczne. Leczenie nowotworów ginekologicznych obejmuje: leczenie chirurgiczne, systemowe, radioterapię lub połączenie tych metod.

Kierunki optymalizacji modelu opieki koordynowanej nad pacjentami z nowotworami ginekologicznymi

Założenia rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach ginekologicznych przygotowano między innymi w oparciu o analizę rozwiązań międzynarodowych. Przeanalizowano systemy opieki zdrowotnej i organizację opieki onkologicznej 12 krajów: Australii, Stanów Zjednoczonych Ameryki (USA), Wielkiej Brytanii, Niemiec, Norwegii, Szwecji, Królestwa Niderlandów, Francji, Hiszpanii, Litwy, Estonii, Węgier.

W wyniku przeprowadzonej analizy wytycznych klinicznych, ścieżek postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i monitorowania w analizowanych nowotworach oraz weryfikacji świadczeń/procedur medycznych uwzględnionych w wykazach świadczeń gwarantowanych w zakresach: POZ, AOS, LSZ, a także konsultacji z Zespołem ekspertów, zidentyfikowano obszary wymagające zmian w obecnym koszyku świadczeń gwarantowanych.

Wskazano procedury, które wymagają zmian legislacyjnych lub organizacyjnych w zakresie procedur profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych oraz wykazano, że konieczne są przesunięcia lub poszerzenia katalogu procedur realizowanych na poziomie POZ, AOS i LSZ. Zidentyfikowano procedury, które wymagają zmiany w zakresie nomenklatury, ujednoczenia wyceny, a także wzmocnienia pozycji w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Zasadne wydaje się również zdefiniowanie pakietu świadczeń, mających udział w procesie monitorowania po leczeniu. Na szczególną uwagę zasługuje zalecenie o konieczność ujednoczenia wyceny świadczeń diagnostycznych realizowanych w ramach AOS i LSZ.

Analiza wykazała, że w większości krajów rozwiązaniami, które mają wpływ na zwiększenie efektywności diagnostyki i leczenia nowotworów ginekologicznych są m. in.:

- prowadzenie diagnostyki i leczenia w wysoko wyspecjalizowanych jednostkach posiadających odpowiednie doświadczenie w zakresie opieki nad pacjentkami z nowotworami ginekologicznymi;
- wprowadzenie koordynatora procesu diagnostyczno-terapeutycznego wchodzącego w skład zespołu multidyscyplinarnego;
- wprowadzenie skoordynowanej ścieżki pacjenta.
- funkcjonowanie w procesie leczenia multidyscyplinarnych zespołów składających się z przedstawicieli różnych specjalności i zawodów medycznych, najczęściej z lekarzy; specjalizujących się w ginekologii,

ginekologii onkologicznej, onkologii klinicznej, radioterapii onkologicznej a także chirurgów onkologicznych, radiologów, patomorfologów; pielęgniarek oraz personelu o innych specjalnościach, m.in. psycholog lub psychoonkolog, genetyk

- wprowadzenie maksymalnych czasów oczekiwania na poszczególne świadczenia składające się na diagnostykę i leczenie onkologiczne;
- wprowadzenie rejestrów udzielanych świadczeń oraz rejestrów epidemiologicznych chorób nowotworowych;

Założenia organizacyjne dla modelu kompleksowej opieki w nowotworach ginekologicznych – centra narządowe (Gynecological Cancer Unit; GCU)

Proponowany system organizacji kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach ginekologicznych opiera się na:

- wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w analizowanych nowotworach stanowiących podstawę realizacji kompleksowej opieki onkologicznej;
- realizacji świadczeń onkologicznych zgodnie z założeniami obowiązujących przepisów regulujących szybką terapię onkologiczną;
- bazie istniejących szpitali zakwalifikowanych do systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (PSZ);
- przeglądzie międzynarodowych rozwiązań organizacyjnych w zakresie opieki w nowotworach ginekologicznych;
- przeglądzie wskaźników jakości monitorowania opieki nad pacjentkami z nowotworami ginekologicznymi.

Model organizacji centrów kompetencji nowotworów ginekologicznych zakłada, że będą to ośrodki charakteryzujące się najwyższym poziomem referencyjności, w ramach których zostanie zapewniona opieka najwyższej jakości dla pacjentek z nowotworami ginekologicznymi tj. rakiem szyjki macicy, rakiem trzonu macicy, rakiem jajnika ale również rakiem sromu. Ośrodki te powinny zapewniać dostęp do najnowszych metod diagnostyki i leczenia, które są rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej, a także zapewniać kompleksowość opieki zarówno w zakresie diagnostyki, jak i leczenia. Jakość świadczonych usług w ośrodku powinna podlegać okresowej weryfikacji w oparciu o prospektywną ocenę wyników leczenia u pacjentek.

Proponowany model GCU wpisuje się w definicję centrum kompetencji zawartą w Koncepcji Krajowej Sieci Onkologicznej, ale także jest zbieżny z rozwiązaniami przyjętymi w innych krajach np. Australii, USA, Wielkiej Brytanii, Szwecji, Holandii, Niemiec, Norwegii, Francji. Zgodnie z wnioskami płynącymi z projektu systemowego Ministerstwa Zdrowia (MZ) „Mapy potrzeb zdrowotnych” a także analizy rozwiązań funkcjonujących w innych krajach wskazuje się, jak już

wspomniano wyżej, na zasadność centralizacji procedur chirurgicznych oraz decentralizację chemioterapii i radioterapii.

Proponowany model kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach ginekologicznych zakłada, że ośrodki typu GCU zapewnią niezbędne wymagania organizacyjne, tj.:

- infrastrukturę i potencjał wykonawczy do realizacji świadczeń w zakresie: kompleksowej diagnostyki nowotworów ginekologicznych, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, leczenia szpitalnego – w ramach własnej działalności lub poprzez zawarcie umów podwykonawstwa/współpracy lub w trybie art. 132a ustawy o świadczeniach (konsorcjum świadczeniodawców);
- możliwość wykonania wszystkich badań diagnostycznych koniecznych w diagnostyce nowotworów ginekologicznych (w przypadku badań genetycznych/molekularnych na podstawie umowy podwykonawczej z placówką o wystarczających kompetencjach) w odpowiednim czasie;
- koordynację procesu diagnostycznego i terapeutycznego danego pacjenta;
- wielodyscyplinarny zespół diagnostyczno-terapeutyczny z udziałem co najmniej specjalistów w dziedzinie: ginekologii onkologicznej, radioterapii, onkologii klinicznej, radiologii, patomorfologii;
- współpracę z innymi ośrodkami niższego szczebla – udzielającymi świadczeń w zakresie chirurgii onkologicznej, chemioterapii lub radioterapii;
- systematyczne monitorowanie jakości realizowanych świadczeń oraz stanu pacjenta.

Analiza wpływu organizacji koordynowanej opieki onkologicznej na budżet płatnika publicznego

Proponowany model opieki kompleksowej nad pacjentkami z nowotworami złośliwymi szyjki macicy, trzonu macicy oraz jajnika opiera się na aktualnie obowiązujących rozwiązaniach w zakresie udzielania oraz finansowania świadczeń ze środków publicznych. Zdefiniowane pakiety zawierają świadczenia gwarantowane dostępne w ramach obecnie obowiązujących koszyków. Oszacowanie wpływu wprowadzenia zmian w zakresie kompleksowej opieki opiera się na prognozie kosztu świadczeń udzielanych pacjentkom z przedmiotowymi nowotworami w latach 2021-2023 oraz prognozie potencjalnych kosztów wynikających z zastosowania współczynnika korygującego dla świadczeniodawców pełniących rolę GCU. Przedstawione w opracowaniu koszty stanowią wartości orientacyjne. Szczegółowe oszacowanie skutków finansowych zaproponowanego modelu możliwe będzie po wdrożeniu propozycji rozwiązań do systemu opieki zdrowotnej. Głównymi ograniczeniami analizy są m.in. brak możliwości oszacowania kosztów związanych ze zmianą struktury udzielania świadczeń związanych z funkcjonowaniem GCU, zmianami w obrębie wytycznych i standardów w zakresie diagnostyki i leczenia

nowotworów ginekologicznych oraz zmianami w strukturze demograficznej populacji świadczeniobiorców Należy również wskazać, że zaproponowany model organizacji opieki będzie wymagał dodatkowych relacji formalnych pomiędzy ośrodkami oraz zwiększenie finansowania świadczeniodawców, które będą pełnić rolę GCU.

Uwagi końcowe

Model kompleksowej i koordynowanej opieki nad pacjentkami z nowotworami ginekologicznymi opiera się na aktualnych rozwiązaniach dotyczących organizacji ośrodka nowotworów ginekologicznych tzw. GCU, którego celem jest przede wszystkim:

- zapewnienie kompleksowej opieki obejmującej diagnostykę, leczenie i monitorowanie pacjentki;
- zwiększenie koordynacji całego procesu;
- poprawę jakości i dostępności do świadczeń gwarantowanych;
- poprawę koordynacji wszystkich udzielanych świadczeń pacjentowi, w tym udzielanie świadczeń na właściwym poziomie oraz koordynacja przepływu pacjentów z ośrodków o niższej referencyjności do ośrodków o wyższej referencyjności oraz wyznaczenie koordynatora procesu opieki nad pacjentem;
- monitorowanie jakości udzielonych świadczeń.

Zaproponowane rozwiązania są zgodne z koncepcją Krajowej Sieci Onkologicznej, koncepcjami opieki przyjętymi w innych krajach oraz opierają się na bazie istniejących szpitali zakwalifikowanych do systemu PSZ.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4320.2.2019 „Kompleksowa opieka onkologiczna –model organizacji diagnostyki i leczenia w zakresie ginekologii onkologicznej (we wskazaniach: C53 nowotwór złośliwy szyjki macicy, C54 nowotwór złośliwy trzonu macicy, C56 nowotwór złośliwy jajnika)”, data ukończenia: 21 września 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 69/2020 z dnia 28 września 2020 roku
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab)
w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i wnioskuje o jego poprawienie, w celu nieprzekraczania progu opłacalności kosztowej w porównaniu z pazopanibem.

Rada uważa, że do programu powinno się kwalifikować tylko chorych z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem oraz stanem funkcjonalnym w skali WHO 0-1.

Rada uważa za konieczne monitorowanie pacjentów w trakcie realizacji programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak nerkowo-komórkowy (ang. renal cell carcinoma; RCC) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych. Stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. Leczeniem z wyboru usunięcie chirurgiczne. Radioterapia stosowana jest tylko jako leczenie paliatywne (łagodzenie bólu). Klasyczna chemioterapia nie jest stosowana rutynowo. Obecnie w Polsce stosuje się w RCC sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus (w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”). Zalecany leczeniem nieoperacyjnego RCC jest immunoterapia. Należy do niej wnioskowany produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab; PEM), który wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych.



Dowody naukowe

Analiza skuteczności oparta została na porównaniu bezpośrednim terapii skojarzonej pembrolizumabu i aksytynibu (PEM+AXI) vs sunitynib (jedno badanie 3 fazy Rini 2020; KEYNOTE-426) oraz na porównaniu pośrednim z pazopanibem (PAZ) - 2 badania (Motzer 2013 i Escudier 2014).

W badaniu KEYNOTE-426 wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS o 4 miesiące i OS o 10 mies. w całej populacji pacjentów z RCC (zmniejszenie ryzyka śmierci o 47%), a także u chorych o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym, w grupie PEM+AXI. Wykazano również, że terapia PEM+AXI jest istotnie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej oraz w grupach o pośrednim i niekorzystnym ryzyku, w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania: obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi całkowitej na leczenie, odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępu choroby. W populacji o korzystnym rokowaniu wydłużenie OS i PFS nie było znamienne statystycznie (ryzyko odpowiednio 0,64 (0,24-1,68) i 0,81 (0,53-1,24). W abstrakcie konferencyjnym (Plimack 2020) raportowano 24 miesięczne przeżycie całkowite, które było istotnie wyższe w grupie PEM+AXI (74%) niż w grupie SUN (66%) dla populacji ogólnej.

W porównaniu pośrednim PEM+AXI względem PAZ, wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji ogólnej. Wykazano również istotnie statystycznie większą skuteczność skojarzenia PEM+AXI w stosunku do PAZ w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania: obiektywnej odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz odpowiedzi częściowej. Nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań, porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z jednym z komparatorów; porównanie bezpośrednie było możliwe jedynie z SUN (badanie KEYNOTE-426). Było to badanie RCT, ale cechujące się wysokim ryzykiem, związanym z zaślepieniem badaczy i pacjentów oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego dla kluczowych domen. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia PEM + AXI vs PAZ możliwe było wyłącznie w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością, jednak mimo tego, że w porównaniach pośrednich akumulują się błędy w łączonych porównaniach, uzyskano istotność statystyczną dla pierwszorzędkowych punktów końcowych. W bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie ma badania porównującego PEM + AXI z PAZ, więc nie można spodziewać się wkrótce odpowiedzi na ww wątpliwości.

Dodatkowym ograniczeniem jest włączenie do analizy jednego badania (PISCES) typu cross-over, gdzie pacjenci przyjmowali losowo PAZ w okresie 1, a następnie

SUN w okresie 2 lub odwrotnie. Jednak konstrukcja badania nie wpłynęła na wnioski, ponieważ w analizie skuteczności wykorzystano jedynie wyniki z pierwszej części badania (do momentu zmiany leczenia). Jako dodatkowe ograniczenia, trzeba wymienić:-badanie uwzględnione w porównaniu bezpośrednim oraz jedno z badań, uwzględnionych w porównaniu pośrednim (COMPARZ), zostały przeprowadzone w sposób niezaślepiony, zaś-w jednym z badań (COMPARZ) nie podano precyzyjnie horyzontu badania. Nie porównano skuteczności klinicznej przedmiotowej terapii z temsyrolimusem, który jest refundowany w Polsce.

Dodatkowo, nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej skojarzenia PEM + AXI, co wynika z rejestracji leku w 2019 r.

Wykazano istotnie statystycznie większą częstość zdarzeń niepożądanych (AE) u pacjentów stosujących PEM + AXI, niż w grupie leczonych SUN (AE 3 stopnia 75,8% vs 70,6).

Wytyczne ESMO 2020 rekomendują terapię skojarzoną pembrolizumabu (PEM) z aksytynibem (AKS) w leczeniu nieleczonego wcześniej zaawansowanego jasno-komórkowego raka nerki [kategoria 1A], niezależnie od rokowania. Wytyczne EAU 2020 zalecają standardowe wykorzystanie pembrolizumabu, w skojarzeniu z aksytynibem, w leczeniu jasno-komórkowego metastatycznego raka nerki [kategoria 1B]. Wg NCCN terapia z wykorzystaniem pembrolizumabu z aksytynibem jest preferowana w leczeniu raka nerki o jasno-komórkowej histologii, niezależnie od rokowania [kategoria 2A]. Wytyczne NCI 2020 zalecają stosowanie skojarzenia pembrolizumab + aksytynib w leczeniu I-linii RCC w stadium IV.

Problem ekonomiczny

Opłacalność kosztowa pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem vs sutent.

W populacji ogólnej, podobnie jak w grupie rokowania korzystnego i pośredniego/niekorzystnego, ICUR oszacowano na poziomie [redacted]

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib.

W populacji ogólnej, podobnie jak w grupie rokowania korzystnego i pośredniego/niekorzystnego, ICUR oszacowano na poziomie [redacted]

W przypadku wariantu podstawowego, w populacji ogólnej RCC, [redacted]

Odnaleziono 2 pozytywne (z ograniczeniami) rekomendacje refundacyjne (SMC 2020, CADTH 2020) i 1 rekomendację negatywną (NICE 2020).

Główne argumenty decyzji

Leki są zarejestrowane w omawianym wskazaniu.

W badaniu III fazy KEYNOTE-426, w RCC jasnokomórkowym, wykazano wydłużanie przeżycia całkowitego o ok 10 miesięcy, PFS o 4 miesiące oraz większą o 23,6% obiektywną odpowiedź po PEM+AXI vs SUN. Brak znamiennej różnicy w OS i PFS w grupie o dobrym rokowaniu wskazuje na możliwość leczenia tej populacji SUN, czyli w ramach istniejącego w Polsce programu. Przemawiają za tym także lepsze OS i PFS po SUN vs nivolumab/ipilimumab.

Rekomendacje 4 prestiżowych towarzystw naukowych z 2020 przemawiają za refundacją pembolizumabu w leczeniu RCC. Popiera je także Konsultant Krajowy. Wysoki koszt terapii i ogromne wydatki płatnika wskazują na konieczność ograniczenia populacji i poprawienia

Argumentami za istotnym obniżeniem ceny leku są ograniczenia dowodów naukowych dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, w tym m.in.:

1. Bezpośrednie porównanie terapii PEM+AXI vs SUN opiera się w zasadzie tylko na jednym badaniu (KEYNOTE-426);
2. Dowody naukowe skuteczności PEM+ AXI pochodzą z zaplanowanej analizy pośredniej, po roku leczenia, badania III fazy (KEYNOTE 426), w którym nie wykazano poprawy OS i PFS w populacji północno-amerykańskiej;
3. Znaczne ograniczenia porównania pośredniego PAZO z wnioskowaną terapią, w 2 badaniach klinicznych;
4. Brak porównania skuteczności leku z refundowanym w Polsce temsyrolimusem;

Dodatkowo, terapia jest refundowana w RCC, a stanowisko NICE odnośnie do refundacji PEM+AXI jest negatywne.

Uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że nie wnioskowano o omówienie aksytynibem, który jest elementem terapii skojarzonej z wnioskowanym leczeniem.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych

ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.30.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)«”. Data ukończenia: 17.09.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 245/2020 z dnia 28 września 2020 roku w sprawie efektywności produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży

Odnośząc się do zlecenia Ministra Zdrowia przekazanego pismami wymienionymi w „Przedmiocie zlecenia” poniżej, Rada uważa za zasadne umieszczanie wymienionych poniżej leków, z wyjątkiem kwasu walproinowego i jego soli, na liście leków bezpłatnych dla kobiet w ciąży oraz przedstawia dane do rankingu.

Problem zdrowotny	Substancja czynna	Produkt leczniczy	A	B	C
			wartość własna	wartość własna	wartość własna
Asthma	budesonid	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	0,61	0,90	0,11
		BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	0,61	0,90	0,06
		BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,03
		BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,22
		Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	0,61	0,90	0,12
		Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	0,61	0,90	0,06
		Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,03
		Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,22
		Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,02
		Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,04
		Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	0,61	0,90	0,11
		Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	0,61	0,90	0,05
		Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	0,61	0,90	0,02
		Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,03
		Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,05
		Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,02
		Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,03
		Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	0,61	0,90	0,02
		Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	0,61	0,90	0,02



		Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	0,61	0,90	0,11
		Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	0,61	0,90	0,06
		Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,03
		Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	0,61	0,90	0,07
		Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	0,61	0,90	0,03
		Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml	0,61	0,90	0,11
		Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	0,61	0,90	0,06
		Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,03
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	0,61	0,90	0,55
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	0,61	0,90	0,25
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,03
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,21
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,03
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,21
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,13
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	0,61	0,90	0,32
		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,08
		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,06
		Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	0,61	0,90	0,02
		Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	0,61	0,90	0,02
	budesonid + formeterol	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,08
		Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,02
		Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,11
		Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,11
		Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,15
		Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,02
		DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	0,61	0,90	0,11
		DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg	0,61	0,90	0,02
		Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,11
		Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,90	0,49
	beklometazon + formeterol	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	0,61	0,80	0,11
		Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	0,61	0,80	0,05
	cyklezonid	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	0,61	0,80	0,01
		Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	0,61	0,80	0,02
		Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	0,61	0,80	0,07
		Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	0,61	0,80	0,08
	flutykazon	Flutixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/2 ml	0,61	0,80	0,06
		Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/2 ml	0,61	0,80	0,20
		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	0,61	0,80	0,19

		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	0,61	0,80	0,22
		Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 2 mg/2 ml	0,61	0,80	0,03
		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	0,61	0,80	0,12
		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	0,61	0,80	0,18
		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	0,61	0,80	0,27
		Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,28
		Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,17
		Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,45
		Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,12
		Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	0,61	0,80	0,09
		Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,14
		Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	0,61	0,80	0,07
		Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,09
		Flutixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/2 ml	0,61	0,80	0,06
		Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/2 ml	0,61	0,80	0,20
		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	0,61	0,80	0,19
		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	0,61	0,80	0,22
		Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 2 mg/2 ml	0,61	0,80	0,03
		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	0,61	0,80	0,12
		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	0,61	0,80	0,18
		Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	0,61	0,80	0,27
		Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,28
		Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,17
		Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,45
		Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,12
		Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	0,61	0,80	0,09
		Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,14
		Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	0,61	0,80	0,07
		Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,09
	flutykazon + salmeterol	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg	0,61	0,80	0,01
		AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg	0,61	0,80	0,01
		Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,11
		Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,02
		Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,02
		Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,02
		Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,02
		Salflix Easyhaler, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę odmierzoną	0,61	0,80	0,01
		Salflix Easyhaler, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę odmierzoną	0,61	0,80	0,01
		Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,04
		Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,01

	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,01
	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,13
	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,16
	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,27
	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,19
	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,14
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,14
	Symflusal, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,01
	Symflusal, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,01
mometazon	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	0,61	0,80	0,06
hydrokortyzon	Hydrocortisonum-SF, tabl., 10 mg	0,61	0,44	0,03
prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	0,61	0,44	0,50
	Encorton, tabl., 10 mg	0,61	0,44	0,07
	Encorton, tabl., 20 mg	0,61	0,44	0,02
	Encorton, tabl., 5 mg	0,61	0,44	0,01
	Encorton, tabl., 5 mg	0,61	0,44	0,11
prednizolon	Encortolon, tabl., 5 mg	0,61	0,44	0,09
	Predasol, tabletki, 20 mg	0,61	0,44	0,01
metylprednizolon	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	0,61	0,27	0,45
	Medrol, tabl., 16 mg	0,61	0,27	0,01
	Medrol, tabl., 4 mg	0,61	0,27	0,03
	Meprelon, tabl., 16 mg	0,61	0,27	0,01
	Meprelon, tabl., 4 mg	0,61	0,27	0,02
	Meprelon, tabl., 8 mg	0,61	0,27	0,01
	Metypred, tabl., 16 mg	0,61	0,27	0,01
	Metypred, tabl., 4 mg	0,61	0,27	0,03
	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	0,61	0,27	0,46
fenoterol	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	0,61	0,79	0,04
fenoterol + bromek ipratropium	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	0,61	0,79	0,74
	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,79	0,12
salbutamol	Aspulmo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	0,61	0,76	0,03
	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	0,61	0,76	0,09
	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	0,61	0,76	0,07
	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę	0,61	0,76	0,03
	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	0,61	0,76	0,12
	Ventolin, płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	0,61	0,76	0,36
	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,76	0,03
	Ventolin, płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	0,61	0,76	0,21
formoterol	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	0,61	0,80	0,01
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,02

		Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	0,61	0,80	0,01
		Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	0,61	0,80	0,02
		Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	0,61	0,80	0,02
		Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	0,61	0,80	0,01
		Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,01
		Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	0,61	0,80	0,02
		Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	0,61	0,80	0,01
		Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	0,61	0,80	0,01
		Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	0,61	0,80	0,01
		Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4.5 µg/dawkę	0,61	0,80	0,15
		Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	0,61	0,80	0,02
		Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	0,61	0,80	0,01
		Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	0,61	0,80	0,02
	salmeterol	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg	0,61	0,80	0,01
		Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,03
		Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,02
		Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	0,61	0,80	0,04
		Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,07
		Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,80	0,09
	bromek ipratropium	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	0,61	0,72	0,01
		Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	0,61	0,72	0,06
		Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	0,61	0,72	0,01
	montelukast	Asmenol, tabl. powl., 10 mg	0,61	0,69	0,03
		Astmodil, tabl. powl., 10 mg	0,61	0,69	0,04
		Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	0,61	0,69	0,08
		Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	0,61	0,69	0,08
		Milukante, tabl. powl., 10 mg	0,61	0,69	0,05
		Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	0,61	0,69	0,09
		Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	0,61	0,69	0,09
		Monkasta, tabl. powl., 10 mg	0,61	0,69	0,04
		Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	0,61	0,69	0,08
		Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	0,61	0,69	0,08
		Montelukast Bluefish, tabl. powl., 10 mg	0,61	0,69	0,03
		Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	0,61	0,69	0,04
		Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	0,61	0,69	0,04
		Montelukast Sandoz, tabl. powl., 10 mg	0,61	0,69	0,03
		Montelukast Sandoz, tabl. powl., 10 mg	0,61	0,69	0,03
		Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	0,61	0,69	0,08
		Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	0,61	0,69	0,05
		Orilukast, tabl., 10 mg	0,61	0,69	0,04
		Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	0,61	0,69	0,04
		Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	0,61	0,69	0,04

		Promonta, tabl. powl., 10 mg	0,61	0,69	0,04
		Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	0,61	0,69	0,08
		Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	0,61	0,69	0,08
		Romilast, tabl. powl., 10 mg	0,61	0,69	0,03
		Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	0,61	0,69	0,04
		Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	0,61	0,69	0,04
Cholestaza ciężarnych	kwasy ursodeoksycholowe	Proursan, kaps., 250 mg	0,50	0,58	0,21
		Ursocam, tabl., 250 mg	0,50	0,58	0,13
		Ursocam, tabl., 250 mg	0,50	0,58	0,13
		Ursopol, kaps. twarde, 300 mg	0,50	0,58	0,13
		Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	0,50	0,58	0,13
		Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	0,50	0,58	0,13
Grypa	Szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	0,91	0,92	0,01
Padaczka	okskarbazepina	Karbagen, tabl. powl., 150 mg	0,81	0,60	0,06
		Karbagen, tabl. powl., 300 mg	0,81	0,60	0,03
		Karbagen, tabl. powl., 600 mg	0,81	0,60	0,03
		Oxcarbazeplin NeuroPharma, tabl. powl., 150 mg	0,81	0,60	0,06
		Oxcarbazeplin NeuroPharma, tabl. powl., 300 mg	0,81	0,60	0,03
		Oxcarbazeplin NeuroPharma, tabl. powl., 600 mg	0,81	0,60	0,03
		Oxepilax, tabl., 300 mg	0,81	0,60	0,04
		Oxepilax, tabl., 600 mg	0,81	0,60	0,03
		Trileptal, tabl. powl., 300 mg	0,81	0,60	0,15
		Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml	0,81	0,55	0,03
		Trileptal, tabl. powl., 600 mg	0,81	0,60	0,12
		lewetyracetam	Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml	0,81	0,75
	Cezarius, tabl. powl., 1000 mg		0,81	0,79	0,09
	Cezarius, tabl. powl., 250 mg		0,81	0,79	0,14
	Cezarius, tabl. powl., 500 mg		0,81	0,79	0,11
	Cezarius, tabl. powl., 750 mg		0,81	0,79	0,10
	Keppra, roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml		0,81	0,75	0,27
	Keppra, tabl. powl., 1000 mg		0,81	0,79	0,50
	Keppra, tabl. powl., 1000 mg		0,81	0,79	0,50
	Keppra, tabl. powl., 250 mg		0,81	0,79	0,52
	Keppra, tabl. powl., 250 mg		0,81	0,79	0,56
	Keppra, tabl. powl., 500 mg		0,81	0,79	0,50
	Keppra, tabl. powl., 500 mg		0,81	0,79	0,52
	Keppra, tabl. powl., 750 mg		0,81	0,79	1,00
	Keppra, tabl. powl., 750 mg		0,81	0,79	0,51
	Levebon, tabl. powl., 1000 mg		0,81	0,79	0,07
	Levebon, tabl. powl., 500 mg		0,81	0,79	0,09
	Levetiracetam Accord, roztwór doustny, 100 mg/ml		0,81	0,75	0,06
	Levetiracetam Accord, roztwór doustny, 100 mg/ml		0,81	0,75	0,02

	Levetiracetam Accord, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,01
	Levetiracetam Accord, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,01
	Levetiracetam Accord, tabletki powlekane, 250 mg	0,81	0,79	0,03
	Levetiracetam Accord, tabl. powl., 250 mg	0,81	0,79	0,07
	Levetiracetam Accord, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,01
	Levetiracetam Accord, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,03
	Levetiracetam Accord, tabletki powlekane, 750 mg	0,81	0,79	0,01
	Levetiracetam Accord, tabl. powl., 750 mg	0,81	0,79	0,02
	Levetiracetam Aurovitas, roztwór doustny, 100 mg/ml	0,81	0,75	0,02
	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,01
	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 250 mg	0,81	0,79	0,06
	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,03
	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 750 mg	0,81	0,79	0,02
	Levetiracetam NeuroPharma, roztwór doustny, 100 mg/ml	0,81	0,75	0,02
	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,05
	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,06
	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 250 mg	0,81	0,79	0,08
	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 250 mg	0,81	0,79	0,11
	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,06
	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,08
	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 750 mg	0,81	0,79	0,05
	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 750 mg	0,81	0,79	0,06
	Normeg, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,04
	Normeg, tabl. powl., 250 mg	0,81	0,79	0,10
	Normeg, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,06
	Normeg, tabl. powl., 750 mg	0,81	0,79	0,05
	Polkepral, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,07
	Polkepral, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,08
	Polkepral, tabl. powl., 250 mg	0,81	0,79	0,14
	Polkepral, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,08
	Polkepral, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,10
	Polkepral, tabl. powl., 750 mg	0,81	0,79	0,09
	Trund, roztwór doustny, 100 mg/ml	0,81	0,75	0,02
	Trund, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,06
	Trund, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,07
	Trund, tabl. powl., 250 mg	0,81	0,79	0,12
	Trund, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,07
	Trund, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,09
	Trund, tabl. powl., 750 mg	0,81	0,79	0,07
	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	0,81	0,75	0,07
	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	0,81	0,75	0,02
	Vetira, tabl. powl., 1000 mg	0,81	0,79	0,09
	Vetira, tabl. powl., 250 mg	0,81	0,79	0,14

		Vetira, tabl. powl., 500 mg	0,81	0,79	0,11
		Vetira, tabl. powl., 750 mg	0,81	0,79	0,10
	lamotrygina	Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	0,81	0,79	0,04
		Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	0,81	0,79	0,08
		Lamilept, tabl., 100 mg	0,81	0,79	0,04
		Lamilept, tabl., 25 mg	0,81	0,79	0,17
		Lamilept, tabl., 50 mg	0,81	0,79	0,08
		Lamitrin, tabl., 100 mg	0,81	0,79	0,08
		Lamitrin, tabl., 100 mg	0,81	0,79	0,05
		Lamitrin, tabl., 25 mg	0,81	0,79	0,56
		Lamitrin, tabl., 50 mg	0,81	0,79	0,38
		Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	0,81	0,79	0,04
		Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	0,81	0,79	0,25
		Lamotrigine Farmax, tabletki, 100 mg	0,81	0,79	0,04
		Lamotrigine Farmax, tabletki, 25 mg	0,81	0,79	0,15
		Lamotrigine Farmax, tabletki, 50 mg	0,81	0,79	0,08
		Lamotrix, tabl., 100 mg	0,81	0,79	0,09
		Lamotrix, tabl., 100 mg	0,81	0,79	0,01
		Lamotrix, tabl., 25 mg	0,81	0,79	0,32
		Lamotrix, tabl., 50 mg	0,81	0,79	0,23
		Symla, tabl., 100 mg	0,81	0,79	0,04
		Symla, tabl., 25 mg	0,81	0,79	0,16
		Symla, tabl., 50 mg	0,81	0,79	0,08
	karbamazepina	Amizepin, tabl., 200 mg	0,81	0,66	0,10
		Finlepsin, tabl., 200 mg	0,81	0,66	0,09
		Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	0,81	0,71	0,09
		Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	0,81	0,71	0,08
		Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	0,81	0,71	0,06
		Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	0,81	0,71	0,04
		Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	0,81	0,71	0,03
		Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	0,81	0,61	0,25
		Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	0,81	0,61	0,09
		Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	0,81	0,71	0,11
		Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	0,81	0,71	0,08
	kwasy walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	0,81	0,14	0,01
		Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	0,81	0,15	0,10
		Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	0,81	0,15	0,02
		Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	0,81	0,16	0,13
		Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	0,81	0,16	0,04
		Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	0,81	0,16	0,04
		Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	0,81	0,16	0,04

	Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	0,81	0,16	0,34
	Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	0,81	0,16	0,06
	Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	0,81	0,16	0,20
	Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	0,81	0,16	0,10
	Depakine Chronosphere 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	0,81	0,16	0,07
	ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	0,81	0,16	0,07
	ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	0,81	0,16	0,04
	Dipromal, tabl. powł., 200 mg	0,81	0,15	0,18
	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	0,81	0,16	0,02
	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	0,81	0,16	0,01
	Convival Chrono, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	0,81	0,16	0,02
	Convulex, syrop, 50 mg/ml	0,81	0,15	0,33
	Depakine, syrop, 288.2 mg/5 ml	0,81	0,15	0,24

Uzasadnienie

Rada odniosła się do następujących elementów oceny:

- A. znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów ustalone w oparciu o: fachową literaturę medyczną, dane o jednostce chorobowej (obciążenie chorobą), częstość jej występowania oraz jej wpływ na stan zdrowia populacji i pojedynczych chorych;
- B. skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych oraz praktyki ich stosowania w warunkach Polskich;
- C. dostępności wskazanych terapii dla świadczeniobiorców w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków.

1. Astma:

a) steroidy

wziewne: budezonid, beklometazon, cyklezonid, flutykazon, mometazon;

systemowe: hydrokortyzon, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon;

Rada wysoko oceniła znaczenie problemu zdrowotnego jakim jest astma oskrzelowa w populacji kobiet w ciąży. Rada bardzo wysoko ocenia przydatność steroidów wziewnych i wysoko steroidów systemowych tym wskazaniu. Różnicowanie oceny poszczególnych preparatów wynika z poziomu dostępnych dowodów naukowych, w szczególności danych dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania.

b) leki rozszerzające oskrzela:

β2-agoniści wziewne krótkodziałające: fenoterol, salbutamol;

β2-agoniści wziewne długodziałające: formoterol, salmeterol;

cholinolityki wziewne krótkodziałające: bromek ipratripium

Rada wysoko oceniła znaczenie problemu zdrowotnego jakim jest astma oskrzelowa w populacji kobiet w ciąży. Rada wysoko ocenia przydatność β2-agonistów wziewnych krótko- i długodziałających tym wskazaniu. Rada umiarkowanie wysoko ocenia przydatność krótkodziałających cholinolityków wziewnych (bromku ipratripium) tym wskazaniu. Zróżnicowanie oceny poszczególnych preparatów wynika z poziomu dostępnych dowodów naukowych, w szczególności danych dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania.

c) *antagoniści receptorów leukotrienowych: montelukast;*

Rada wysoko oceniła znaczenie problemu zdrowotnego jakim jest astma oskrzelowa w populacji kobiet w ciąży. Rada wysoko ocenia przydatność antagonistów receptorów leukotrienowych (montelukastu) tym wskazaniu.

2. *Padaczka:*

okskarbazepina, lewetyracetam, lamotrygina, karbamazepina, kwas walproinowy;

Rada bardzo wysoko oceniła znaczenie problemu zdrowotnego, jakim jest padaczka, która jest najbardziej rozpowszechnionym zaburzeniem neurologicznym w ciąży. Około jedna trzecia kobiet z padaczką jest w wieku rozrodczym. Statystycznie 0,3–0,5% porodów odbywa się u matek z padaczką. W Polsce rocznie w grupie około 1800 ciężarnych padaczka stwarza zagrożenie zarówno dla zdrowia matki, jak i dla jej płodu.

Według wytycznych polskich (PTGiN 2017) i międzynarodowych (ILAE 2019) - najniższy potencjał teratogeny wykazują substancje: lamotrygina i lewetyracetam. Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych wzrasta ze stosowaniem karbamazepiny i okskarbazepiny, natomiast walproinian jest związany z najwyższym ryzykiem poważnych wad rozwojowych.

Wszystkie odnalezione wytyczne odradzają stosowanie politerapii oraz kwasu walproinowego i jego soli w okresie ciąży oraz rozważenie alternatywnego leczenia, w przypadku gdy jest to możliwe. Wybór leczenia powinien być zindywidualizowany, z uwzględnieniem zachowania równowagi pomiędzy skutecznością – kontrolą napadów padaczkowych, a tolerancją działań niepożądanych.

Wytyczne ILAE 2019 zaznaczają, że zmianę leku oraz ocenę korzyści do ryzyka stosowania należy przeprowadzić w okresie planowania ciąży. W przypadku ciąży nieplanowanej odpowiednie strategie należy wprowadzić w trakcie pierwszej wizyty. Należy jednak zaznaczyć, że zmiana leku przeciwpadaczkowego (lpp) na inną opcję terapeutyczną wymaga długiego okresu czasu. Według konsensusu eksperckiego (Toledo 2020) ciąża powinna być planowana z ok. rocznym wyprzedzeniem, aby umożliwić wystarczający czas na bezpieczne wycofanie walproinianu i znalezienie skutecznej alternatywy. Minimalny okres zalecany do zmiany walproinianu na inny lpp wynosi 3 miesiące.

Ponadto, wszystkie wytyczne zalecają stosowanie kwasu foliowego u kobiet z padaczką w okresie planowania ciąży oraz kontynuowanie suplementacji przez cały okres trwania ciąży.

3. Cholestaza ciężarnych (wskazanie off-label):

kwas ursodeoksycholowy;

Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, rekomendacje kliniczne i opinie ekspertów, które zalecają stosowanie kwasu ursodeoksycholowego jako terapii pierwszorazowej 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.

4. Profilaktyka grypy u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych:

szczepionki p/grypie.

Szczepionki przeciwko grypie zapewniają czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Odpowiedź immunologiczną, czyli wytworzenie odporności i wytworzenie przeciwciał, które neutralizują wirusy grypy, osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni od chwili szczepienia. Czas utrzymywania się odporności na szczepy zawarte w szczepionce przeciw grypie zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy.

Ponieważ szczepienie przeciw grypie nie jest możliwe u niemowląt w wieku poniżej ukończonych 6 miesięcy, zaszczepienie kobiety w ciąży zapewnia, za pośrednictwem przeciwciał matczynych, ochronę także przyszłemu noworodkowi, a tym samym powoduje zmniejszenie ryzyka transmisji wirusa u osób z najbliższego otoczenia noworodka i niemowlęcia. Szczepionka stanowi więc nie tylko ochronę przed wirusem, ale także zmniejsza

występowanie wirusa grypy w populacji, co jest bardzo istotne w dobie pandemii COVID-19.

Opublikowane w połowie 2020 r. najnowsze wytyczne kliniczne (polskie URPL 2020, ogólnoświatowe WHO 2020 i WAidid-EVASG 2020) zalecają szczepienie przeciw grypie kobiet w ciąży, jako osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.

W wytycznych WHO 2020 kobiety w ciąży zostały określone jako grupa o największym priorytecie szczepień. Szczepienie powinno być wykonywane przy pomocy inaktywowanej szczepionki czterowalentnej. Rekomendowany przez WHO skład czterowalentnej szczepionki przeciw grypie, przeznaczony do stosowania na półkuli północnej w sezonie zachorowań na grypę 2020-2021, jest zgodny ze składem szczepionki Influvac Tetra.

Ponadto wytyczne WAidid-EVASG 2020 wskazują, że wzrasta liczba dowodów potwierdzających bezpieczeństwo szczepienia przeciw grypie w trakcie ciąży.

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne i wcześniejsze opinie ekspertów Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, na podstawie pism Ministra Zdrowia PLR.4504.774.2020.JKB z dnia 26.08.2020 r. oraz PLR.4604.676.2019.5.JKB z dnia 31.01.2020 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie efektywności wskazanych w załączniku do pisma produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

- A. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1;
- B. zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentek w ciąży przez wymienione substancje, w tym znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z określonej populacji – w skali od 0 do 1;
- C. aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków i wskazania refundacyjne oraz zwiększenia dostępności do terapii po wprowadzeniu dodatkowego finansowania – w skali od 0 do 1.

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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży, nr: OT.4320.24.2020, data ukończenia: 23.09.2020 r. oraz aneksu do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży nr: OT.4320.24.2020; data ukończenia: 23.09.2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 246/2020 z dnia 28 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Enstilar

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Enstilar.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Enstilar jest aktualnie finansowany w ramach grupy limitowej 18.3 Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę.

Dowody naukowe

Analiza kliniczna opierała się głównie na badaniach Koo 2016 – porównującym skojarzenie Cal/BD w formie piany w porównaniu z formą maści i badaniu Paul 2017 (RCT PSO-ABLE) porównującym skojarzenie Cal/BD w formie piany w porównaniu z formą żelu. Wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorami w zakresie m.in. redukcji wskaźników mPASI o 50% i 75%, jedynie w wybranych okresie czasowym oraz poprawy jakości życia i w domenach podrażnienie skóry i pewność siebie w kwestionariuszu oceny jakości życia). Bardzo duża część analiz wykazuje brak znamienności statystycznej i różnic pomiędzy pianą a maścią i pianą a żelem. Całość analiz obarczona jest bardzo dużym poziomem niepewności

Problem ekonomiczny

W przypadku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar, będzie on wyznaczał podstawę limitu. Podstawa limitu w istniejącej grupie 18.3 nie ulegnie zmianie. Przyjęto, że w nowej grupie limitowej Enstilar również będzie wydawany pacjentom z poziomem odpłatności wynoszącym 30%. Szacunki wykonano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. Zgodnie z art. 7 ustawy o refundacji w związku ze zmianą leku stanowiącego podstawę limitu nastąpi zmiana marży detalicznej i tym samym ceny detalicznej produktu Enstilar (wzrost z wartości 177,33 PLN do 180,32 PLN).

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami w wyniku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar, średni koszt ponoszony na refundację produktu



Enstilar z perspektywy NFZ w skali roku wzrósł o 3,98 mln PLN (z 7,11 mln PLN do 11,09 mln PLN). Warto dodać, że z perspektywy pacjenta należy spodziewać się oszczędności. Oszczędności te (bazując na szacunkowej liczbie opakowań leku zrefundowanych w roku oraz różnicy w wysokości dopłaty pacjenta) oszacowano na 3,71 mln PLN rocznie.

Główne argumenty decyzji

Zgodnie z art. 15 ust 3 pkt 1 ustawy o refundacji gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej. Ta forma podania leku (w postaci piany) nie jest znacząco korzystniejsza od innych produktów objętych grupą limitową 18.3.

Rada Przejrzystości oceniała wnioskowaną technologię i zajęła stanowisko negatywne.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na art. 15 ust. 3 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 nr OT.4320.28.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Enstilar” Data ukończenia: 23 września 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 247/2020 z dnia 28 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu:
białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4) – wznowa po leczeniu.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Imbruvica (ibrutinib), u pacjenta z białaczką włochatokomórkową (variant type) w II linii leczenia. Dotychczas zastosowane leczenie to: kladrybina w skojarzeniu z rytuksymabem, 5 podań, październik-grudzień 2019 r., po którym uzyskano remisję. Od czerwca 2020 r. nastąpiła progresja choroby.

Białaczka włochatokomórkowa (HCL) jest nowotworem z dojrzałych, małych limfocytów B z charakterystycznymi wypustkami cytoplazmatycznymi (tzw. komórek włochatych) występujących we krwi, szpiku kostnym i śledzionie. Wariant białaczki włochatokomórkowej (vHCL) jest biologicznie niezwiązany z klasyczną HCL (cHCL). Obraz kliniczny i morfologiczny tej choroby jest pośredni pomiędzy klasyczną HCL a białaczką prolimfocytową, charakteryzuje się splenomegalią, wysoką leukocytozą bez monocytopenii i łatwym do aspiracji, bogatokomórkowym szpikiem.

HCL stanowi około 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych, roczna liczba zachorowań jest szacowana na 3 przypadki na milion osób. vHCL występuje u 10–20% do nawet 40% chorych na HCL i stanowi 0,4% wszystkich przewlekłych białaczek limfoidalnych. Mediana wieku zachorowania wynosi ok. 70 lat, bez przewagi jednej płci.

HCL jest nieuleczalna. vHCL ma bardziej agresywny przebieg niż cHCL i jest bardziej oporna na leczenie. Dotychczas nie ma ustalonych standardów leczenia



chorych na vHCL. Leki aktywne u chorych z cHCL są mniej skuteczne u chorych na vHCL, a uzyskane odpowiedzi trwają krócej.

Według opinii eksperta skutkiem następstw białaczki włochatokomórkowej są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej opiera się jedynie na podstawie wstępnych wyników jednoramiennego, wielośrodowego badania klinicznego 2. fazy dotyczącego zastosowania ibrutynibu w białaczce włochatokomórkowej - klasycznej i w wariancie, (NCT01841723), dostępnych w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych: Jones 2014 oraz Jones 2016.

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2014 opisano podgrupę 8 pacjentów otrzymujących ibrutynib (IBR), z czego dwóch miało zdiagnozowany vHCL (jeden pacjent nie otrzymywał wcześniej żadnego leczenia, drugi miał nawrót choroby).

Poziomy rozpuszczalnego receptora IL2 (sIL2R) zmniejszyły się po terapii u wszystkich chorych i korelowały z obniżeniem nasilenia objawów i poprawą morfologii krwi obwodowej. Klirens szpiku (> 90% przed, <2% po leczeniu) był obserwowany u pierwszego pacjenta poddawanego ocenie odpowiedzi po 8 cyklach. Immunobloty przed leczeniem wykazały obecność białka kinazy tyrozynowej Brutona (pBTK) u kilku pacjentów, która została znacznie zmniejszona po IBR.

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2016 opisano podgrupę 28 pacjentów, z czego 11 miało zdiagnozowany vHCL (jeden pacjent nie otrzymywał wcześniej żadnego leczenia, 10 miało nawrót choroby). Pacjenci z nawrotem otrzymali od 1 do 11 wcześniejszych linii leczenia, wszyscy przyjmowali wcześniej analogi puryn (PNA), a 81% rytuksymab.

Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), uzyskano u 46% pacjentów (całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) uzyskano u 4 pacjentów z cHCL, natomiast częściową odpowiedź na leczenie (PR) u 9 pacjentów, z czego u 3 pacjentów z vHCL), przy czym obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano częściej u pacjentów z cHCL. Ośmiu pacjentów (29%) z ustabilizowaną chorobą odniosło korzyść kliniczną definiowaną jako ustąpienie objawów oraz poprawę liczby krwinek obwodowych. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące 20 pacjentów (71%) kontynuowało leczenie, u 3 pacjentów (1 vHCL, 2 cHCL) doszło do progresji, 2 pacjentów (cHCL) z ciężką neutropenią na początku badania zmarło z powodu zapalenia płuc, 1 pacjent (cHCL) przerwał leczenie w trakcie 8. cyklu z powodu braku ustąpienia początkowej neutropenii, a 2 pacjentów (vHCL) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie została osiągnięta.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstszymi (> 10%) zdarzeniami niepożądanymi (AEs) stopnia ≥ 3 . były: limfopenia (21%), neutropenia (18%), zakażenie płuc (18%), trombocytopenia (14%), hipofosfatemia (11%) i nadciśnienie. (11%).

Do częstych objawów toksyczności niehematologicznej stopnia 1.-2. zaliczono: bóle mięśni (57%), biegunkę (54%), zmęczenie (50%), nudności/wymioty (46%), siniaki (46%) i wysypkę (46%).

Zakażenie ≥ 3 . stopnia obserwowano u 25%, ale nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniem stopnia ≥ 3 .

Migotanie przedsionków 1.-2. stopnia (żadnego stopnia ≥ 3 .) obserwowano u 5 pacjentów.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Konkurencyjność cenowa

Ze względu na brak komparatora konkurencyjność nie została oceniona.

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

Przyjmując liczebność populacji pacjentów z białaczką włochatokomórkową (variant type) (ICD-10: C91.4), która przyjmowałaby wnioskowaną terapię (ibrutynib) w ramach RDTL – 4 pacjentów oraz zakładając, iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek przez 3 miesiące koszt finansowania ze środków publicznych wyniesie: 294,6 tys. zł brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ) lub [REDACTED].

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

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

Odnalezione wytyczne kliniczne, zarówno ESMO 2015, jak i najnowsze polskie PTOK 2020 opisują wyłącznie pierwszą linię leczenia – stosowanie kladrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem. Polskie wytyczne nie wskazują kolejnych linii leczenia, natomiast europejskie ESMO wskazują na możliwość wykonania splenektomii lub naświetlania śledziony.

W opisującej dostępne metody leczenia HCL publikacji Kreitman 2019 proponowanym algorytmem postępowania jest stosowanie kladrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynib w 1. i 2. linii leczenia HCL/vHCL.

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.422.109.2020 „Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4)”. Data ukończenia: 23.09.2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag International NV).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag International NV) 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: (Janssen-Cilag International NV).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 248/2020 z dnia 28 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)]

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane á 80 mg, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)], pod warunkiem stosowania u chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym, w stanie sprawności ogólnej wg. WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę około 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. W rak płuca praktyce dzieli się na: niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) (grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków, w tym rak gruczołowy) oraz drobnokomórkowego raka płuc (DRP). Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej. Około 10–15% stanowią rzadkie mutacje w genie EGFR, w tym: insercje w eksonie 20 (ok. 40% rzadkich mutacji).

Rak gruczołowy płuca w stadium rozsiewu z mutacją w eksonie 20 genu EGFR jest chorobą, która nieleczona, prowadzi do progresji zmian nowotworowych, a w konsekwencji do śmierci chorego.



Zlecenie dotyczy 75-letniej pacjentki z rozpoznaniem raka gruczołowy płuca z przerzutem do lewego nadnercza z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)], która od trzech miesięcy otrzymuje w I linii leczenia ozymertynib i wykazano obiektywną korzyść z zastosowanego leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR) i nie precyzuje których mutacji to dotyczy. Zarejestrowane wskazanie do stosowania Tagrisso jest zatem szersze od wnioskowanego. Brak jest dowodów dobrej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną i praktyczną stosowania ozymertynibu u chorych na raka gruczołowego płuca u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z różnymi mutacjami EGFR w eksonie 20. Odnaleziono jeden opis przypadku pacjenta z rakiem gruczołowym płuca z insercją w eksonie 20: H773_V774insH w stadium IV, leczonego w ramach I linii ozymertynibem (Cai 2019).

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w poszczególnych eksonach. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, iż u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją EGFR w pierwszej linii leczenia należy zastosować jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR TKI): afatynib, erlotynib, gefitynib (PTOK 2019, ESMO 2020, IASLC 2016), ozymertynib (PTOK 2019, ESMO 2020) lub dakomitynib (ESMO 2020). W polskich wytycznych (PTOK 2019) nie wskazano preferowanego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Jedynie europejskie wytyczne (ESMO 2018/2019) wskazują, że u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR opcję terapeutyczną stanowi ozymertynib

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu u chorych z mutacją w genie EGFR zostało stosunkowo dobrze poznane w badaniach rejestracyjnych dotyczących jego stosowania w I linii leczeniu chorych z chorobą uogólnioną. Zgodnie z ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku należą: wysypka (47%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (49%), leukopenia (68%), małopłytkowość (54%) i śródmiąższowa choroba płuc (4%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę opinię Komitetu ds. Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi CHMP, dla ocenianej sytuacji klinicznej można przyjąć, że mieści się ona we wskazaniach rejestracyjnych dla stosowania leku i istnieje, tym samym, przewaga korzyści zdrowotnych nad ryzykiem jego stosowania.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi:

██████████.

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

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

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

Biorąc pod uwagę, interpretację kliniczną wydaną przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy stanowiącą, że wykryty wariant z dużym prawdopodobieństwem wykazuje wrażliwość na zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych III generacji oraz brak wrażliwości na zastosowanie inhibitorów TKI I i II generacji (na podstawie badania przeprowadzonego na liniach komórkowych, w którym wskazano, iż obecność mutacji w eksonie 20 genu EGFR: H773_V774insH powoduje oporność na terapię gefitynibem, erlotynibem, afatynibem, rociletinibem oraz cetuksymabem, natomiast wykazuje wrażliwość na terapię ozymertynibem (Kohsaka et al. Sci. Transl. Med 9; 2017)), można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.111.2020 „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)]”. Data ukończenia: 23 września 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 249/2020 z dnia 28 września 2020 roku

w sprawie zmian w zapisach programów lekowych: B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz B.83 „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w zapisach programów lekowych: B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz B.83 „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz połączeniu wymienionych programów w jeden program B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Uzasadnienie

1. *Usunięcie zapisu dotyczącego wymogu co najmniej 3 miesięcznego okresu od zachorowania na udar mózgu do włączenia leczenia jako warunku podania leku – zmiana zasadna.*

W wytycznych klinicznych brak jest bezpośrednich, ściśle określonych rekomendacji w tym zakresie. Do większości badań oceniających spastyczność włączano także pacjentów z długim wywiadem spastyczności i uzyskiwano zadowalające wyniki leczenia. W rekomendacjach wskazuje się na potrzebę wczesnego włączania leczenia toksyną botulinową, jasnego określania celów terapii oraz dostępności rehabilitacji stanowiącej niezbędny element terapii.

2. *Usunięcie wymogu potwierdzenia dostępu do rehabilitacji po podaniu leku i wymogu ścisłego skorelowania czasu podania leku z rozpoczęciem rehabilitacji – zmiana zasadna.*

Według rekomendacji PTN zalecenie rehabilitacji (głównie kinezyterapii) po wykonaniu iniekcji toksyny botulinowej ma szczególne znaczenie u chorych z krótko trwającą spastycznością oraz rokujących poprawę funkcjonalną. U chorych z wieloletnią spastycznością, gdy nie oczekuje się poprawy



funkcjonalnej, zakres rehabilitacji po podaniach toksyny powinno ustalać się indywidualnie.

- 3. Zniesienie górnego limitu dla czasu leczenia w programie – zmiana zasadna.*

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami toksynę botulinową w leczeniu spastyczności należy podawać tak długo, jak długo pacjent odnosi wymierne korzyści z tego leczenia. Ponadto wskazuje się, że poza istniejącym ryzykiem wytworzenia się przeciwciał neutralizujących nie ma danych klinicznych o występowaniu innych zagrożeń wpływających na obniżenie skuteczności w terapii długofalowej. Rekomendacje nadmieniają także, iż u osób z ciężką i długotrwałą spastycznością konieczne może być podawanie toksyny nawet przez kilka lat.

- 4. Zastąpienie szczegółowych zapisów dotyczących zakresów dawek oraz maksymalnej dawki jednorazowej odniesieniem się do ChPL oraz aktualnych rekomendacji – zmiana zasadna*

Proponowane zmiany upraszczają zapisu programu. Odniesienie do aktualnych zapisów charakterystyk produktów leczniczych zapewnia uwzględnianie w proponowanym w programie dawkowaniu toksyny botulinowej, ewentualnych zmian w rekomendowanym dawkowaniu, a także stosowanie odpowiednich schematów dawkowania charakterystycznych dla poszczególnych preparatów.

- 5. Usunięcie wymogu podania leku w mięśnie wskazane w opisie programu na rzecz możliwości wyboru mięśni w zależności od aktualnego stanu klinicznego i funkcjonalnego ocenionego przez lekarza realizującego Program. – zmiana zasadna*

Zgodnie z rekomendacjami w codziennej praktyce klinicznej zakresy mięśni do podania leku powinny wynikać z indywidualnych potrzeb pacjenta, przy zachowaniu bezpiecznej dawki leku.

- 6. Wprowadzeniu procedury podania leku pod kontrolą elektromiografii, stymulacji elektrycznej mięśnia i/lub ultrasonografii – zmiana zasadna.*

Rekomendacje wskazują, że w przypadku trudno dostępnych miejsc zaleca się podawanie toksyny botulinowej z towarzyszeniem technik umożliwiających monitorowanie precyzji podania, jak ultrasonografia czy stymulacja elektryczna. Wybrane mięśnie można identyfikować palpacyjnie ale zaleca się stosowanie technik wspomagających w tym ultrasonografię, elektromiografię oraz stymulację elektryczną.

- 7. Ujednoczenie terminów wizyt kontrolnych. – zmiana zasadna.*

Terminy kontrolne związane z prowadzeniem leczenia nie zostały precyzyjnie zdefiniowane w rekomendacjach jednakże wskazuje się, że po wypisie ze szpitala chory powinien pozostawać pod regularną opieką lekarza.

Rekomendacje zalecają trzy wizyty kontrolne po podaniu leku: 7–14 dni, 4-6 tygodni w oraz po około 3-4 miesiącach.

8. *Uproszczenie zapisów dotyczących monitorowania leczenia. – zmiana zasadna.*

Rekomendacje kliniczne nie odnoszą się szczegółowo do kwestii monitorowania leczenia, jednakże wskazują, że pacjent powinien być systematycznie oceniany za pomocą wystandaryzowanych skal w celu określenia stopnia uszkodzenia i oceny stanu funkcjonalnego.

9. *Usunięciu z badań przy kwalifikacji do programu oceny funkcji poznawczych według skali MMSE. – zmiana zasadna*

W rekomendacjach wskazuje się potrzebę uzyskania świadomej zgody pacjenta, natomiast jeśli pacjent nie jest w stanie samodzielnie wyrazić zgody na wykonanie zabiegu, należy kierować się najlepszym interesem pacjenta. W związku z tym wydaje się, że dyskwalifikowanie pacjenta z programu na podstawie nie jest uzasadnione a kwestię możliwości współpracy pacjenta należy pozostawić w gestii lekarza.

Podsumowanie

Wszystkie proponowane zmiany w programach lekowych jak i propozycja połączenia tych programów w jeden są zasadne. Przyczynią się do uelastycznienia programu i zindywidualizowanie postępowania terapeutycznego jak również do uproszczenia jego zapisów i poprawą dostępności. Zdaniem eksperta, konsultanta krajowego z zakresu fizjoterapii proponowane zmiany są zasadne.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.29.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programów lekowych: B.57 „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” oraz B.83 „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”, data ukończenia: 2 września 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 250/2020 z dnia 28 września 2020 roku

w sprawie zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną rituximabum

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zmianę dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną Rituximabum, stosowanych aktualnie w programie lekowym B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82, C83)” na kategorię dostępności refundacyjnej leki stosowane w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym – chłoniaki złośliwe C82, C83.].

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną Rituximabum w leczeniu chorych na chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), ICD-10 C82 oraz na chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) ICD-10 C83. Zmiana ma polegać na przesunięciu rytuksymabu dożylnego z programu lekowego B.12 do katalogu chemioterapii dla chorych z rozpoznaniem C82 i C83, w sposób identyczny, jak to ma miejsce dla chorych z rozpoznaniem innych chłoniaków czy białaczek. Zapisy programu B.12 w części dotyczącej rytuksymabu stoją w sprzeczności z obowiązującymi standardami leczenia, w szczególności w odniesieniu do chorych z rozpoznaniem C83. Dodatkowym problemem jest brak refundacji rytuksymabu dla chorych z rozpoznaniem C82 i C83 w fazie nawrotu chłoniaka, gdyż obecność rytuksymabu w programie lekowym w pierwszej linii leczenia dla w/w chorych uniemożliwia jednoczesne wpisanie leku do katalogu chemioterapii dla pacjentów z nawrotem

Dowody naukowe

W przypadku chłoniaka grudkowego leczenie systemową immunochemioterapią, zgodnie z zaleceniami ESMO powinno być prowadzone nie tylko u chorych na FL w stadiach III i IV, ale również II z masywną zmianą węzłową (bulky) [Dreyling i wsp. Ann. Oncol 2016]. Rytuksymab ma zastosowanie również w kolejnych liniach immunochemioterapii, w takich schematach jak RB, R-DHAP, R-ICE czy R-ESHAP [Dreyling i wsp. Ann. Oncol 2016, NCCN guidelines version



1.2020]. Również zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi towarzystw naukowych, u chorych na DLBCL rytuksymab powinien być stosowany również w przypadku opornej/nawrotowej postaci chłoniaka [Tilly i wsp. *Ann Oncol.* 2015, *NCCN guidelines version 1.2020*]. Jest to szczególnie ważne dla chorych, u których planowane jest leczenie radykalne w postaci wysokodawkowanej chemioterapii i przeszczepiania komórek krwiotwórczych.

Problem ekonomiczny

Zgodnie ze stanowiskami ekspertów zaproponowana zmiana dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną rytuksymab, nie wpłynie na liczebność populacji docelowej, a jedynie usprawni jego stosowanie. Należy zaznaczyć, że poza uzyskami opiniami ekspertów wskazującymi na brak zmiany w liczbie leczonych chorych rytuksymabem, brak jest innych adekwatnych danych pozwalających na oszacowanie możliwego wpływu zmiany dostępności refundacyjnej.

Wnioskowana zmiana nie wskazuje na wzrost wydatków NFZ, natomiast spadek kosztów rytuksymabu obserwowany w latach 2017-2019 świadczy o możliwie niższych wydatkach płatnika publicznego w latach kolejnych niż te poniesione w 2019 r.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4320.6.2020 „Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego”, data ukończenia: 2 września 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 251/2020 z dnia 28 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu:
rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pierwotne nowotwory tchawicy są bardzo rzadkie. Średniorocznie w Polsce rejestruje się około 31 zachorowań. Odsetek chorych z typem płaskonabłonkowym raka (SCC) wynosi około 54-64% przypadków. W badaniu epidemiologicznym Hararah 2019 opisano, że w Stanach Zjednoczonych wśród chorych z SCC tchawicy 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wynosi 25% (N= 532). Zgodnie ze zleceniem pembrolizumab, w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, ma zostać zastosowany u chorego z ustalonym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego tchawicy (podtyp brodawkowaty), który w 2018 r. otrzymał radykalną radiochemioterapię na obszar klatki piersiowej i zajętych węzłów chłonnych nadobojczykowych. Obecnie nawrót węzłowy obustronnie we wnękach płuc, obejmujący węzły chłonne okna aortalno-płucnego, bez cech rozsiewu. Oznaczony z guza poziom ekspresji PD-L1 wynosi 3%. Ze względu na rozległość nawrotu oraz otrzymane leczenie miejscowe nie jest możliwa ponowna radioterapia ani leczenie chirurgiczne.

W opinii załączonej do zlecenia ekspert wskazuje, że ze względu na rzadkość choroby trudno jest zaproponować standard postępowania, a wnioskowaną technologię wybrano przez wzgląd na analogię do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca. W jego ocenie najbardziej uzasadnione jest postępowanie polegające na skojarzeniu chemioterapii oraz inhibitora punktu kontrolnego układu immunologicznego, np. pembrolizumabu. Proponowany schemat karboplatyna + paklitaksel w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg



co 3 tygodnie, a po 4 cyklach leczenia kontynuacja w postaci pembrolizumabu 400 mg co 6 tygodni, jest zgodny z planem badania klinicznego Keynote-407.

Lek Keytruda w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami. Wskazania rejestracyjne leku obejmują także m.in. leczenie w monoterapii lub skojarzeniu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1).

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną leku w ocenianym wskazaniu. Do analizy włączono natomiast publikację Maller 2019, stanowiącą opis przypadku 54-letniego pacjenta z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy. Kilka lat wcześniej pacjent przeszedł lobektomię prawego płata górnego z powodu raka płaskonabłonkowego. Wykonana następnie biopsja z oskrzela wykazała ognisko SCC in situ i ciężką dysplazję. Pacjent był leczony terapią fotodynamiczną z porfimerem, terapią fotodynamiczną, kauteryzacją, a następnie napromienianiem wiązką zewnętrzną oraz krioterapią z wewnątrzoskrzelową koagulacją plazmą argonową. Zmiana stała się jednak oporna na dotychczasowe terapie. Wykonano biopsję potwierdzającą inwazyjny rak płaskonabłonkowy, ujawniono też ognisko hipermetaboliczne w pobliżu poziomu ostrogi tchawicy, sięgające do pnia głównego oskrzela, a także przerzuty kostne do prawej panewki i spojenia łonowego. Operacji nie uznano za wskazaną. Poziom ekspresji PD-L1 został oznaczony na 95%. Chory był leczony dożylnie 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie. Pacjent dobrze tolerował terapię i nie odczuwał skutków ubocznych. Powtórzenie bronchofiberoskopii po około 3 miesiącach leczenia wykazało całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Stwierdzono też pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji.

Nie zidentyfikowano wytycznych dotyczących leczenia pierwotnych nowotworów tchawicy. Zaproponowany we wniosku schemat stanowi w świetle wytycznych NCCN 2020 opcję preferowaną leczenia NDRP w przypadku typu zaawansowanego lub przerzutowego SCC w początkowym leczeniu systemowym u chorych niemających przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 (z ekspresją PD-L1 na poziomie $\geq 1-49\%$).

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią należą m.in. niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, hipokaliemia, neuropatia obwodowa, biegunka, astenia i gorączka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Relacja ta została natomiast oceniona pozytywnie w odniesieniu do takich wskazań, jak płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuc z przerzutami oraz nawrotowy rak płaskonabłonkowy głowy i szyi.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii wynosi [REDACTED]).

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

Liczebność populacji ze wskazaniem rak płaskonabłonkowy tchawicy oszacowano na 18 pacjentów rocznie. Jest to jednak wariant maksymalny, gdyż nieznanym jest odsetek pacjentów, którzy mogliby stosować terapię pembrolizumabem. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii przez 3 miesiące wyniesie [REDACTED].

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

Mając na względzie uwagę eksperta o analogii ocenianego wskazania do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca, ewentualnymi komparatorami mogą być durwalumab oraz skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu.

Uwagi Rady

Uwzględniając charakterystykę pacjenta oraz przedstawione dane, w tym w zakresie rzadkiego występowania omawianej choroby, a także opinię eksperta i opis przypadku, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, wnioskowanego leku u pacjentów z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy z przerzutami, u których nie ma możliwości zastosowania radioterapii ani leczenia chirurgicznego.

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.422.108.2020 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33)”.
Data ukończenia: 24 września 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Merck Sharp & Dohme B.V.; AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Merck Sharp & Dohme B.V.; AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Merck Sharp & Dohme B.V.; AstraZeneca AB).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 252/2020 z dnia 28 września 2020 roku

o projekcie programu „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom grupy B skierowany do dzieci z terenu Gminy Bestwina na lata 2020-2023”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom grupy B skierowany do dzieci z terenu Gminy Bestwina na lata 2020-2023”, pod warunkiem uwag wskazanych w raporcie analitycznym AOTMIT.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń meningokokowych w populacji dzieci urodzonych w 2020 r. i latach następnych (2021, 2022, 2023) w wieku od 3 do 12 m-cy, zameldowanych na terenie Gminy Bestwina, które nie zostały zaszczepione przeciwko meningokokom typu B lub kontynuują rozpoczęte szczepienie. Projekt zakłada objęcie szczepieniem 60 dzieci, co stanowi ok. 50% populacji docelowej. Programem objęto także rodziców/opiekunów prawnych dzieci.

*Szczepienia przeciwko zakażeniom *Neisseria meningitidis* we wnioskowanej populacji są w Polsce zalecane, ale nie są obowiązkowe i nie są finansowane ze środków publicznych.*

Opiniowany projekt realizuje priorytet zdrowotny: „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii” określony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

Odnalezione dowody naukowe dot. szczepień przeciwko meningokokom wskazują na ich istotną skuteczność kliniczną, szczególnie w populacji o wysokim wskaźniku zapadalności na inwazyjną chorobę meningokokową (Bechini i wsp. 2012; Safadi i wsp. 2006; Campbell 2007). Od wprowadzenia rutynowych szczepień p/MenC w Wielkiej Brytanii zredukowano liczbę zachorowań na inwazyjną chorobę meningokokową o blisko 97% w przedziale czasowym 1998 - 2008 (Trotter i wsp. 2009).

Bezpieczeństwo stosowania szczepionek w ocenianym wskazaniu zostało potwierdzone w odnalezionych badaniach oraz w opinii eksperckiej.



Najczęstszymi powikłaniami są gorączka, drażliwość (szczególnie u małych dzieci), zaczerwienienie w miejscu podania szczepionki, a czasami bóle głowy, wymioty oraz bóle mięśniowe (Safadi 2006, Conterno 2010). Ponadto w rekomendacjach klinicznych zaznacza się, że niepożądane odczyny poszczepienne są rzadkością, a zgodnie ze stanowiskiem ATAGI (Australia, 2014) celem przeciwdziałaniu gorączce u dzieci poniżej 2. r.ż. zaleca się podawanie przed szczepieniem profilaktycznie odpowiedniej dawki paracetamolu.

Globalne zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia od wielu lat wskazują na konieczność włączenia szczepień p/meningokokom do powszechnych programów szczepień, szczególnie w krajach o wysokiej częstości występowania zakażeń meningokokowych (>2-10 przypadków/100 tys. osób rocznie) i w grupach podwyższonego ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby meningokokowej, w tym m. in. u dzieci i młodzieży przebywającej w szkołach z internatem. Istnieją natomiast rozbieżności w rekomendacjach dotyczących przeprowadzaniu rutynowych szczepień przeciwko meningokokom w wieku przewidzianym przez wnioskodawcę. Wytyczne FEMS 2007, NCIRS 2009, MLF 2012, STIKO 2014, PHAC 2015 rekomendują tego typu interwencje. ATAGI 2014, CDC 2008, ACIP 2013, AAP 2014 zalecają szczepienia dzieci poniżej 2 roku życia indywidualnie, jedynie w przypadku podwyższonego ryzyka choroby meningokokowej, ponadto AAP 2014 podkreśla, że rutynowe szczepienia przeciw meningokokom nie są rekomendowane w populacji dzieci zdrowych od 2 m.ż. do 10 r. Polskie Towarzystwo Pediatryczne (2012) zaznacza, że powinny być wspierane wszelkie akcje prowadzone przez samorządy lokalne i organizacje społeczne z użyciem skoniugowanych szczepionek meningokokowych u dzieci i niemowląt.

Szczepienia profilaktyczne przeciwko zakażeniom bakteriami *N. meningitidis* są efektywne kosztowo, ale w populacjach o dużym rozpowszechnieniu zakażeń (NACI, 2014).

Uwagi do programu:

- należy dążyć w pierwszej kolejności do szczepienia dzieci w subpopulacjach narażonych na wyższe ryzyko zachorowania (np. dzieci korzystających ze żłobków), co pozwoli zwiększyć efektywność programu;
- w zakresie celów i mierników efektywności, należy sformułować je w sposób pozwalający na ocenę ich efektywności oraz określić konkretne wartości, które będzie można zmierzyć po zakończeniu programu;
- należy uwzględnić ocenę jakości udzielanych świadczeń;
- należy przygotować narzędzie do oceny efektywności prowadzonych akcji edukacyjno-informacyjnych;
- wnioskodawca nie zaplanował, w projekcie, przygotowania protokołu edukacyjnego (przewodnika), na podstawie którego realizowana będzie

edukacja. Nie ma więc pewności co do spójności przekazywanych treści przez zaangażowanych w proces profesjonalistów.

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.441.89.2020 „Program profilaktycznych szczepień przeciw meningokokom grupy B skierowany do dzieci z terenu Gminy Bestwina na lata 2020-2023” realizowany przez: gmina Bestwina, Warszawa, wrzesień 2020 oraz Aneksu „Programy profilaktyki zakażeń meningokokowych – wspólne podstawy oceny” z listopada 2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 253/2020 z dnia 28 września 2020 roku

o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie zapobiegania próchnicy u dzieci w wieku 9 i 10 lat uczęszczających do szkoły podstawowej, mieszkańców Imielina w latach 2021-2026”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie zapobiegania próchnicy u dzieci w wieku 9 i 10 lat uczęszczających do szkoły podstawowej, mieszkańców Imielina w latach 2021-2026”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Oceniany projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego jakim jest próchnica zębów u dzieci i młodzieży, która dotyczy większości dzieci (w woj. śląskim jedynie u 14,2% siedmiolatków uzębienie było wolne od próchnicy). Populację docelową programu stanowią będą dzieci w wieku 9 i 10 lat oraz rodzice/opiekunowie prawni dzieci. Z informacji zawartych w PPZ wynika, że z programu będzie mogło skorzystać 100% populacji docelowej dzieci. Wśród interwencji zaplanowanych przez wnioskodawcę wymienić można: działania edukacyjne, badanie stomatologiczne oraz lakowanie (dzieci 9 letnie) i lakierowanie zębów (dzieci 10 letnie).

Opiniowany projekt wpisuje się pośrednio w następujący priorytet: „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. z 2018 r., poz. 469) oraz czwarty cel operacyjny Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016-2020.

Zasadność prowadzenia ww. interwencji potwierdzają odnalezione dowody naukowe, które wskazują na redukcję przypadków próchnicy zębów u dzieci (metaanaliza Tasios 2019, metaanaliza Sousa 2019). Interwencje są również zgodne z rekomendacjami (ACFF 2019, AAPD/ADA 2106, EAPD 2016, FDI 2016, SIGN 2014) i opinią ekspertów.

Działania dla dzieci 9-letnich wykraczają poza zakres świadczeń gwarantowanych. Natomiast ryzyko powielenia świadczeń gwarantowanych



dla dzieci w wieku 10 lat jest niskie, ponieważ w kryteriach wykluczenia z programu wskazano dzieci, u których zostały wykonane zabiegi lakowania lub lakierowania zębów w ramach NFZ, a poza tym w mieście Imielin nie działa żaden podmiot, który ma podpisaną umowę z NFZ na udzielanie świadczeń z zakresu świadczeń ogólnostomatologicznych dla dzieci i młodzieży do ukończenia 18 r.ż.

Uwagi do projektu programu:

- należy uwzględnić koszt wstępnego badania stomatologicznego;*
- należy rozważyć zwiększenie częstości lakierowania zębów zgodnie z wytycznymi, które zalecają, aby lakierowanie było wykonane przynajmniej dwukrotnie w ciągu roku, a w przypadku osób ze stwierdzonym wysokim ryzykiem wystąpienia próchnicy przynajmniej 4 razy w roku (ACCF 2019, PTSD 2015, NICE 2014, SIGN 2014, ADA 2013);*
- istnieje konieczność przeformułowania celów szczegółowych i zaproponowania właściwych wskaźników efektywności (zaproponowane wskaźniki, oprócz wskaźników dot. stanu uzębienia i wniosków z ankiety, nie spełniają funkcji mierników efektywności);*
- należy określić formę i czas prowadzenia edukacji.*

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.441.87.2020 „Program polityki zdrowotnej w zakresie zapobiegania próchnicy u dzieci w wieku 9 i 10 lat uczęszczających do szkoły podstawowej, mieszkańców Imielina w latach 2021-2026” realizowany przez: Miasto Imielin, Warszawa, wrzesień 2020 oraz Raportu nr OT.423.8.2019 „Profilaktyka próchnicy zębów u dzieci i młodzieży - Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów (art. 48aa ust. 1 Ustawy)” z kwietnia 2020 r.”.