



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.42.2020.MKZ

**Protokół nr 40/2020**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 5 października 2020 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:03

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

1. Dariusz Jarnutowski
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Dorota Kilańska
4. Adam Maciejczyk
5. Tomasz Młynarski
6. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
7. Tomasz Pasierski
8. Jakub Pawlikowski
9. Tomasz Romańczyk
10. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny szczepionki Vaxigrip Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie »rozszczepiony wirion«, inaktywowana) we wskazaniu: czynne uodpornienie osób do 65. roku życia, w tym kobiet w ciąży, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży, a także grup ryzyka (osoby przewlekle chore i personel medyczny) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (czcze) (ICD-10: C17).



6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73).
7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną brivaracetamum we wskazaniu: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.
8. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Poprawa jakości opieki okołoporodowej mieszkank Wrocławia pn. »Pokoje Narodzin«”,
  - 2) „Program profilaktyki zachorowań na grypę dla dzieci w wieku 6-60 miesięcy w Gminie Miejskiej Kraków”.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil we wskazaniu: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1.
10. Zakończenie posiedzenia.

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

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

**Ad 2.** Analityk Agencji omówił najważniejsze kwestie z raportu dla leku Lynparza (RDTL) we wskazaniu dot. raka trzustki z obecnością mutacji w genie BRCA2., a propozycję opinii Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Tomasz Romańczyk, Tomasz Pasiński, Adam Maciejczyk oraz Dorota Kilańska.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji podsumował raport w sprawie oceny szczepionki Vaxigrip Tetra (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: czynne uodpornienie osób do 65. roku życia, w tym kobiet w ciąży, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży, a także grup ryzyka (osoby przewlekle chore i personel medyczny) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Dariusz Jarnutowski.

W dyskusji udział brali: Michał Myśliwiec, Dariusz Jarnutowski, Tomasz Młynarski oraz Tomasz Romańczyk.

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

**Ad 4.** Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu dla leku Revlimid (RDTL) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS , a propozycję opinii Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

Głos zabrał Adam Maciejczyk.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Posiedzenie opuścił Adam Maciejczyk.

**Ad 5.** Analityk Agencji podsumował dane z raportu dla leku Stivarga (RDTL) we wskazaniu: GIST jelita cienkiego, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dla leku Lenvima (RDTL) we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy, a propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Artur Zaczyński i Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji streścił raport dot. substancji czynnej brivaracetamum we wskazaniu: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji głos zabrali: Michał Myśliwiec i Jakub Pawlikowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8 1)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Wrocław z zakresu opieki okołoporodowej, a propozycję opinii Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji opinii Rady głos zabrali: Jakub Pawlikowski, Michał Myśliwiec oraz Dorota Kilańska.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**2)** Analityk Agencji omówił program polityki zdrowotnej miasta Kraków z zakresu profilaktyki zachorowań na grypę dla dzieci, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 9.** Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dla leku środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil (import docelowy) we wskazaniu: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

Na posiedzenie wrócił Adam Maciejczyk.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska uczestniczyli: Michał Myśliwiec i Tomasz Pasierski,

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 10.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:33.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 254/2020 z dnia 5 października 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Lynparza (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25)  
z obecnością mutacji w genie BRCA2

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2.*

#### Uzasadnienie

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

*Nowotwór złośliwy trzustki cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. W praktyce klinicznej stosowany jest podział na stadium: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III) oraz rozsiewu (stopień IV). Rokowanie zależy od zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i jego zróżnicowania. Doszczętna resekcja jest możliwa zaledwie u <20% chorych. Po operacji, przeprowadzonej w ośrodku specjalistycznym, 5 lat przeżywa 10–25% chorych.*

*W Europie rak trzustki jest siódmym rakiem, pod względem częstości występowania. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym, w większości przypadków, dotyczy pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Ponieważ choroba często rozwija się przez dłuższy czas niezauważona, do rozpoznania dochodzi często w momencie jej rozsiewu do innych narządów. Jest to piąta pod względem częstości przyczyna zgonów z powodu nowotworów. Przedstawiony do oceny wniosek, zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, dotyczy pacjenta z nieoperacyjnym rakiem gruczołowym trzustki, przerzutami do wątroby i potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRCA2, który był leczony w I linii schematem 12x mFOLFIRINOX (oksalipatyna 85mg/m<sup>2</sup> w dniu 1, irynotekan 150 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1, leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 oraz 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> podawany przez 46 h podawane w rytmie co 14 dni).*



W wyniku leczenia nastąpiła stabilizacja choroby. Brakuje informacji o czasie trwania stabilizacji choroby po zastosowanie pochodnej platyny.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do opracowania włączono badanie randomizowane POLO (Golan 2019, Hammel 2019), będące badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanego wskazania (porównujące olaparyb z placebo).

Ponadto, w celu przedstawienia skuteczności praktycznej, zdecydowano się przedstawić wyniki badania kohortowego TAPUR, opublikowanego w postaci abstraktu konferencyjnego, zaprezentowanego na 2020 ASCO Virtual Scientific Program (Ahn 2020).

Przedstawiono także wyniki dotyczące dodatkowego komparatora – rukaparybu, w oparciu o badanie RUCAPANC (Shroff 2018), na które powołano się w wytycznych ESMO 2018.

W badaniu POLO, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) była istotnie dłuższa w grupie przyjmującej olaparyb, niż w grupie placebo, zarówno w populacji ogólnej: 7,4 vs 3,8 m-ca, jak i subpopulacji ze stabilizacją choroby (SD) po pierwszej linii leczenia: HR=0,50 (0,29; 0,87 oraz subpopulacji z mutacją BRCA1: HR=0,40 (0,20; 0,85). W subpopulacji z mutacją BRCA2 zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano też istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym.

W badaniu kohortowym TAPUR, u pacjentów przyjmujących olaparyb, jednoroczne przeżycie osiągnęła blisko połowa pacjentów, mediana OS wyniosła 43 tyg., a mediana PFS 8,1 tyg. Kontrolę choroby (DC), określaną jako odpowiedź na leczenie (OR) lub stabilizację choroby powyżej 16 tyg. (SD16+), zgodnie z RECIST, uzyskano u 31% pacjentów.

W badaniu RUCAPANC, odpowiedź na leczenie rukaparybem zaobserwowano u 3 z 19 pacjentów (15,8%), a progresję choroby odnotowano u 10 z 19 pacjentów. W publikacji źródłowej, brak jest danych dotyczących mediany PFS i OS.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą olaparyb, a grupą przyjmującą placebo, w jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30, dla ogólnego poczucia zdrowia, natomiast różnica osiągnęła istotność statystyczną w przypadku oceny funkcjonowania fizycznego. W obu tych aspektach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia.

W badaniu POLO, u pacjentów przyjmujących olaparyb, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie lub astenia (60%), nudności (około 50%) i anemia (25%) pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym były: anemia, zmęczenie

lub astenia. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 40% chorych leczonych olaparybem i u 23% chorych otrzymujących placebo; prowadziły one do zakończenia leczenia, odpowiednio, u 5,5% i 1,7% chorych.

W badaniu kohortowym TAPUR, u 7 z 30 pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub poważne zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem, w tym: anemia, biegunka, gorączka, podwyższenie enzymów wątrobowych, i bilirubiny, zapalenie jelit i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

W badaniu RUCAPANC, u pacjentów przyjmujących rukaparyb, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były nudności (obecne u blisko dwóch trzecich pacjentów) i anemia (występująca u blisko połowy). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, w stopniu 3. lub wyższym, były: anemia, zmęczenie i wodobrzusze.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wg. ChPL, produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu, w pierwszej linii, związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni.

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym leku Lynparza, poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

EMA, w swoim raporcie oceniającym (EMA Lynparza 2020) stwierdziła, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Lynparza we wskazaniu rejestracyjnym jest pozytywny. Powyższa ocena została oparta na wynikach badania klinicznego POLO, w którym wykazano statystycznie istotny wzrost mediany PFS o 3,6 mies., korzyść kliniczna została poparta pozytywnym trendem parametru PFS2. Wyniki OS wykazały niewielką, nieistotną statystycznie różnicę na korzyść olaparybu. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa, można stwierdzić, że korzyści przewyższają ryzyko.

Przedstawiona w raporcie EMA ocena, w świetle analizy wyników leczenia olaparybem subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA 2, u których nie stwierdzono wzrostu mediany PFS, budzi szereg wątpliwości. W ocenie Rady, korzyści z zastosowania produktu leczniczego Lynparza u pacjenta z rakiem trzustki z mutacją BRCA 2, nie przewyższają ryzyka stosowania.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku, załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Lynparza (olaparyb), tabl. 150 mg, wynosi: ██████████ zł brutto.

Alternatywną technologię w stosunku do ocenianej, może stanowić produkt leczniczy Rubraca (rukaparyb). Wiarygodna ocena kosztu terapii rukaparybem nie była możliwa, ze względu na brak danych o cenie leku na rynku polskim.

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

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

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

Odnalezione wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia, stosowanych po terapii FOLFIRINOX, czyli w sytuacji klinicznej, która dotyczy ocenianego wniosku. W przypadku populacji z obecnością mutacji BRCA2, wytyczne ESMO 2015 sugerują jednak możliwość zastosowania, w ramach badań klinicznych, inhibitorów PARP. W wersji wytycznych ESMO 2018 wskazuje się, że olaparyb jest inhibitorem PARP, używanym już w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów, szczególnie z mutacją BRCA1 lub BRCA2. Dodatkowo zawarta jest informacja, że trwają obecnie badania nad zastosowaniem olaparybu u pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami, z mutacjami BRCA1 i BRCA2 (odnoszą się do publikacji Golan 2017). W wytycznych ESMO dla pacjentów wskazuje się również rukaparyb, który nie jest zarejestrowany w leczeniu raka trzustki.

Wobec powyższych informacji, stwierdzono brak alternatywnej aktywnej technologii zarejestrowanej we wnioskowanym wskazaniu, tj. w raku trzustki z obecnością mutacji w genie BRCA2. Jako komparator dodatkowy, zdecydowano się jednak uznać inny inhibitor PARP – rukaparyb (produkt leczniczy Rubraca).

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2 jest brak jednoznacznych dowodów naukowych skuteczności.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.114.2020 Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2”, data ukończenia: 30.09.2020 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

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 70/2020 z dnia 5 października 2020 roku

w sprawie oceny produktu leczniczego Vaxigrip Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie »rozszczepiony wirion«, inaktywowana) we wskazaniu:

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vaxigrip Tetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991302108, we wskazaniu:*

*, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%.*

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

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Grypa (ICD-10: J09, J10, J11) jest ostrą chorobą zakaźną, wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Jednym z rodzajów jest grypa sezonowa, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia).*

*Zgodnie z danymi NIZP-PZH, w zależności od sezonu epidemicznego w Polsce, rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań. Szczyt*



zachorowań w Polsce występuje zwykle między styczniem a marcem. Zgodnie z danymi NIZP-PZH w 2017 r., odnotowano łącznie 5 043 287 zgłoszonych zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę, a w 2018 r. zgłoszono 5 239 585 takich przypadków. Powikłania pogrypowe dotyczą nie tylko układu oddechowego (głównie zapalenie płuc), ale także zapalenia mięśnia serca, mięśni szkieletowych i opon mózgowo-rdzeniowych.

Grypa jest chorobą, której występowanie można skutecznie ograniczyć poprzez wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, na którą składają się:

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na grypę oraz przestrzeganie zasad higieny,
- stosowanie leków przeciwwirusowych.

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie szczepionek przeciwgrypowych, zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy.

Dostępne są szczepionki trójwalentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B oraz szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B.

Ze względu na dużą zmienność antygenową wirusa grypy, skład szczepionek podlega corocznej aktualizacji przez WHO i różni się w zależności od rejonu geograficznego. Począwszy od sezonu epidemicznego 2013-2014, WHO rekomenduje stosowanie szczepionek czterowalentnych.

Odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zaszczepieniu i utrzymuje się przez 6–12 miesięcy. Skuteczność szczepionki przeciwko grypie, oceniana jest na 70–90% i zależy od: podobieństwa między wirusem krążącym w populacji, a zawartym w szczepionce, stanu układu immunologicznego pacjenta i jego wieku.

W celu zmniejszenia zapadalności na grypę, a tym samym ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, ważne jest uzyskanie wysokiego poziomu wyszczepialności, który wg niektórych źródeł powinien wynosić co najmniej 75% w grupach ryzyka oraz wśród pracowników ochrony zdrowia.

#### Dowody naukowe

W ramach analizy klinicznej, opisano 9 badań klinicznych dla szczepionki Vaxigrip Tetra. Tylko w jednym randomizowanym badaniu klinicznym (Pepin 2019) przeprowadzono, oprócz oceny immunogenności i bezpieczeństwa, również ocenę skuteczności klinicznej. Populację stanowiły dzieci w wieku 6-35 miesięcy, a skuteczność kliniczną oceniono względem placebo. Zarówno w badaniu Pepin 2019, jak i w pozostałych badaniach, oceniono immunogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki; w większości badań względem szczepionki trójwalentnej.

W badaniu Pepin 2019 wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki Vaxigrip Tetra, w porównaniu z placebo, w zakresie zapobiegania grypie, wywołanej przez dowolny wirus typu A lub B, jak i typy wirusa grypy właściwe dla szczepionki. Powyższe wyniki zostały uzyskane zarówno dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie, potwierdzonej w badaniu RT-PCR, jak i potwierdzonej w hodowli wirusa. Skuteczność szczepionki była co najmniej na poziomie 50%.

W badaniu Pepin 2019 wykazano ponadto, że Vaxigrip Tetra istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia grypy związanej z: ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu oraz zastosowaniem antybiotyków.

Wyniki badań dotyczących immunogenności wskazały, że zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dziecięcej obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy.

W populacji osób dorosłych odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję wynosił co najmniej 96% (odsetek osób z wielkością miana wskazującą na seroprotekcję wyjściowo wynosił od 55% do 92%). Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu był również wysoki i wynosił około 99%-100%.

Wnioskodawca, w ramach AKL, opisał również dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą (Moa 2016 i Huang 2020), dotyczące porównania inaktywowanych szczepionek czterowalentnych (QIV) względem inaktywowanych szczepionek trójwalentnych (TIV). W badaniu wtórnym Moa 2016, populację stanowiły osoby dorosłe, a w badaniu wtórnym Huang 2020 - dzieci i młodzież. Wyniki oceny immunogenności szczepionek QIV i TIV, w ramach powyższych przeglądów, były zbliżone i wskazały, że zarówno w populacji osób dorosłych (Moa 2016), jak i dzieci od 6 miesiąca życia do 18 roku życia (Huang 2020), szczepionki QIV skutkują podobnym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem dwóch szczepów wirusa grypy typu A: H1N1 oraz H3N2 i jednego szczepu typu B, zawartego w obu typach szczepionek oraz istotnie statystycznie większym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem szczepu B, niewystępującego w szczepionkach trójwalentnych.

### Bezpieczeństwo

W badaniu Pepin 2019 wykazano, że szczepionka Vaxigrip Tetra, w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnie statystycznie większym o 29% ryzykiem wystąpienia miejscowej reakcji w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu oraz z większym o 42% ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, w zakresie ryzyka wystąpienia: natychmiastowych zdarzeń niepożądanych ( $<30$  min po szczepieniu), niespodziewanych zdarzeń niepożądanych występujących  $\leq 28$  dni po szczepieniu,

ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących  $\leq 180$  dni po szczepieniu, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

#### Problem ekonomiczny

Zarówno wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy, jak i analizy wrażliwości, wskazały, że zastosowanie szczepionki Vaxigrip Tetra jest [REDACTED]

wnioskowane objęcie refundacją szczepionki Vaxigrip Tetra, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie jej pacjentom za odpłatnością 50%, [REDACTED]

- [REDACTED]

#### Główne argumenty decyzji

Zmaksymalizowanie poziomu wyszczepienia przeciw grypie może być szczególnie ważne w dobie panującej obecnie epidemii wirusa SARS-CoV-2.

Doniesienia z badań obserwacyjnych sugerują, że szczepienie przeciw grypie może mieć korzystny wpływ na przebieg choroby COVID-19. Badacze ze Stanów Zjednoczonych wykazali, że szczepienie przeciw grypie może wpływać na zmniejszenie śmiertelności z powodu COVID-19 w populacji osób powyżej 65 r.ż. Wyniki analizy danych z Brazylii wskazały, że pacjenci, którzy niedawno otrzymali szczepionkę przeciw grypie, mieli średnio o 8% mniejszą szansę konieczności leczenia na oddziale intensywnej terapii, 18% mniejszą szansę konieczności inwazyjnego wspomaganie oddychania oraz o 17% mniejszą szansę zgonu.

W celu zminimalizowania ryzyka poważnych problemów diagnostyczno-leczniczych, związanych z nałożeniem się dużej częstości zachorowań na grypę z epidemią Covid-19, należy przeprowadzić akcję promocyjną i masowe szczepienia przeciw grypie, traktując to jako zadanie priorytetowe dla systemu opieki zdrowotnej.

#### Uwaga Rady

Brak jest badań naukowych dowodzących, iż szczepionka czerowalentna charakteryzuje się lepszymi wynikami istotnych dla pacjenta punktów

*końcowych, niż trójwalentna.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.15.2020 „Wniosek o objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra we wskazaniu: Czynne uodpornienie osób do 65. roku życia, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży”, data ukończenia: 24.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi Pasteur Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi Pasteur Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 255/2020 z dnia 5 października 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS  
(ICD-10: C81.1)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid), tabletki á 10 mg, 21 tabletek we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1).*

#### Uzasadnienie

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

*Pacjent z chłoniakiem Hodgkina ((HL-Hodgkin Lymphoma postać stwardnienia guzkowego) był leczony: 6x ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), 2x DHAP (cisplatyna, cytarabina, rytuksymab, deksametazon), 4x BV (brentuksymab vedotin), 4x BGD (ratunkowo - bendamustyna, deksametazon) i COPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednison), niwolumabem (po początkowej poprawie, gwałtowne pogorszenie). Pacjent obciążony jest przewlekłą chorobą nerek, chorobą niedokrwinną serca oraz nadciśnieniem tętniczym.*

*Chłoniak Hodgkina charakteryzuje się nowotworowym naciekiem ziarnicznym, zawierającym komórki Reed-Sternberga oraz jednojądrzaste komórki Hodgkina, w 75% pod postacią stwardnienia guzkowego (podkod C81.1). Zachorowalność na HL w krajach rozwiniętych wynosi 2–3 przypadki, a śmiertelność 0,4 przypadku na 100 tys. na rok. Rozwija się głównie u młodych dorosłych, ze szczytem zachorowań między 15 a 34 r. ż. Rokowanie w HL jest najczęściej dobre, a odsetek wyleczeń sięga 80%. Około 10% chorych (szczególnie w zaawansowanych stadiach) nie osiąga remisji, a u kolejnych 20–30% pacjentów, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotu choroby. Następstwem zaostrzenia HL są: obniżenie jakości życia, niezdolność do pracy, czasem także do samodzielnej egzystencji oraz przedwczesny zgon.*





### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Böll B i wsp. (2009) wykazali odpowiedź na lenalidomid u połowy z 12 pacjentów z nawrotowym lub opornym na co najmniej 4 kursy chemioterapii. Odnaleziono też 2 badania jednoramienne fazy II (Fehinger 2011 i Shea 2020), które dotyczą stosowania lenalidomidu w HL. Jest też opis przypadku opornego HL, skutecznie leczonego lenalidomidem i celekoksybem (Garcia-Recio 2018).

W badaniu Fehinger 2011, spośród 36 pacjentów z nawrotowym lub opornym HL, poddanych leczeniu lenalidomidem, uzyskano: 1 całkowitą remisję choroby, 6 częściowych remisji choroby, a 5 pacjentów pozostawało w stanie stabilnym przez okres  $\geq 6$  miesięcy. Obiektywny całkowity odsetek uzyskanej remisji wyniósł 19%. Mediana trwania odpowiedzi całkowitej i częściowej wynosiła 6 miesięcy (zakres: 4 do  $\geq 24$  miesiące).

Badanie Shea 2020, wielośrodkowe i jednoramienne, miało na celu wydłużenia remisji po skutecznym leczeniu HL, zakończonym autologicznym przeszczepieniem szpiku, przez podtrzymujące stosowanie lenalidomidu, począwszy od 60-90 dnia po transplantacji, w dawce początkowej 15 mg/d, zwiększanej do 25 mg d. Wykazało ono, że przy medianie czasu obserwacji, wynoszącej 51,3 miesiąca (12,2 do 76,2 mies.), przeżyło 23 z 26 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę lenalidomidu. Toksyczność hematologiczna 3 i 4 stopnia u  $\frac{3}{4}$  chorych wskazuje na zastosowanie lenalidomidu w zbyt dużej dawce.

Odnaleziono trzy wytyczne leczenia chłoniaka Hodgkina: amerykańskie NCCN 2020, polskie PTOK 2020 oraz europejskie ESMO 2018. Zastosowanie lenalidomidu w leczeniu klasycznego HL jest zalecane w wytycznych NCCN 2020, pozostałe dwa dokumenty nie wymieniają tej substancji leczniczej.

### Bezpieczeństwo stosowania

Lenalidomid ma działania niepożądane u większości chorych, głównie wynikające z toksycznego działania na szpik, zależne od dawki. Wymagają one kontroli hematologicznej w czasie leczenia.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

W 2014 r., zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości, uznali za zasadne usunięcie świadczenia, obejmującego podanie lenalidomidu, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii Revlimidem wynosi: ██████████ zł brutto, ale najtańszy preparat lenalidomidu

kosztuje [REDAKTOWANE]. Koszt 3-miesięcznej terapii najtańszym preparatem ewerolimusa wynosi: 15 455,08 zł brutto.

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

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej, w ramach RDTL, u 50 pacjentów przez trzy miesiące wyniesie: [REDAKTOWANE] zł brutto.

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

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na ewerolimus, jako terapię alternatywną. Publikacja Johnston 2010 opisuje badanie II fazy, do którego włączono 19 pacjentów z opornym HL leczonych ewerolimusem w dawce 10 mg dziennie (mediana otrzymanych cykli terapii: 7, gdzie jeden cykl trwał 4 tygodnie). Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 47% (95%CI: 24-71%), przy czym 8 pacjentów osiągnęło częściową, a 1 pacjent całkowitą odpowiedź. Zdarzenia niepożądane typu hematologicznego i niehematologicznego, w stopniu 3. lub wyższym, wystąpiły u większości pacjentów.

#### Najważniejsze argumenty decyzji

Za finansowaniem leku przemawiają:

- dowody skuteczności z 2 badań jednoramiennych, w tym jednego II fazy,
- wykorzystanie dostępnych w Polsce metod leczenia,
- rekomendacja NCCN 2020,
- podobny koszt najtańszego preparatu lenalidomidu do ewerolimusa.

Za niefinansowaniem lenalidomidu przemawiają:

- słabe dowody naukowe na skuteczność leku w nawrotowym lub opornym HL,
- fakt, że chłoniak Hodgkina NS (C81.1) nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku,
- rekomendacja Prezesa AOTM (w ślad za stanowiskiem Rady) z 2014 r. o wykreśleniu lenalidomidu z listy leków stosowanych w HL.

#### Uwaga Rady

Rada uważa, że powinien być zastosowany najtańszy preparat lenalidomidu, dostępny w Polsce.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.112.2020 „Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD10: C81.1)”, data ukończenia: 30.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

***Zakres wyłączenia jawności:*** dane objęte oświadczeniem Celgene Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:*** Celgene Europe B.V.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 256/2020 z dnia 5 października 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane à 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17).*

#### Uzasadnienie

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

*Wskazanie dotyczy chorego po wcześniejszym zastosowaniu terapii imatynibem, sunitynibem oraz sorafenibem, z powodu GIST zlokalizowanego w jelicie czczym. Regorafenib jest zarejestrowany do stosowania u chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem. Produkt leczniczy Stivarga był oceniany dwukrotnie w Agencji, w zbliżonych wskazaniach (GIST jelita krętego u pacjenta po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem oraz GIST dwunastnicy po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, wydali pozytywne opinie dla tych wniosków w sprawie finansowania analizowanej technologii w ramach procedury RDTL.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Leczenie regorafenibem u chorych na GIST, opornych na imatynib i sunitynib, stanowi zarejestrowaną opcję, w ramach III linii postępowania. W wyniku przeprowadzonego przeglądu, nie odnaleziono badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia, ze względu na zastosowaną definicję populacji, zakładającą zastosowanie regorafenibu w IV linii leczenia.*

*Odnalezione wytyczne jednoznacznie zalecają zastosowanie regorafenibu wcześniej niż w zleceniu. Wyjątkiem są wytyczne PTOK z 2017, które zalecają sorafenib w III linii leczenia, a dowody na skuteczność mają niższy poziom,*



niż przemawiające za wykorzystaniem regorafenibu. Wg ESMO z 2018 i NCCN z 2020 regorafenib w dawce 160 mg dziennie przez 3 z 4 tygodni jest standardową terapią trzeciego rzutu dla pacjentów, u których dochodzi do progresji lub stwierdza się brak odpowiedzi na imatynib i sunitynib [I, A].

#### Bezpieczeństwo stosowania

Podstawowym ograniczeniem oceny jest nieodnalezienie wysokiej jakości dowodów naukowych, dotyczących stosowania regorafenibu jako monoterapii w populacji chorych z GIST, po wcześniej stosowanych trzech liniach leczenia.

Głównym obserwowanym działaniem niepożądanym w podobnym wskazaniu był „zespół ręka-stopą” i biegunka w maksymalnym 2. stopniu nasilenia, zgodnie z klasyfikacją CDC. Zdarzenia niepożądane obserwowano najczęściej w trzecim tygodniu terapii.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA uznała, że korzyści stosowania Stivarga u chorych z GIST przewyższają ryzyko, chociaż komitet CHMP zauważył, że prognoza jest pesymistyczna dla pacjentów, u których choroba nasiliła się, pomimo wcześniejszego leczenia. U tych chorych lek opóźnia nasilenie się choroby. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, jakim jest nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego – GIST, po niepowodzeniu lub nietolerancji poprzedniego leczenia, obejmującego m.in. imatynib i sunitynib, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Wg załączonego wniosku, koszt 3 cykli terapii wynosi ██████████ PLN brutto. W ocenianym wskazaniu brak jest alternatywy dla ocenianej technologii lekowej

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

Docelową populacją chorych jest grupa zakwalifikowana do III i kolejnej linii leczenia GIST, czyli 72 osoby w 2019 roku. Przy założeniu ww. kosztu 3 cykli leczenia, docelowy poziom finansowania ze środków publicznych wynosi ok. ██████████ PLN.

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

Odnalezione rekomendacje zalecają zastosowanie regorafenibu po sunitynibie, czyli wcześniej niż w 3 linii leczenia. W ocenianym wskazaniu brak jest alternatywnej technologii lekowej.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.13.2020 „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17)”, data ukończenia: 23.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

***Zakres wyłączenia jawności:*** dane objęte oświadczeniem Bayer AG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:*** Bayer AG.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 257/2020 z dnia 5 października 2020 roku

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

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

- *Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 4 mg, opakowanie 30 kapsułek,*
- *Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde á 10 mg, opakowanie 30 kapsułek,*  
*we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73).*

#### Uzasadnienie

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

*Pacjent w stanie ogólnym dobrym (ECOG 0), z rozpoznaniem zaawansowanym rakiem pęcherzykowym tarczycy, w stadium rozsiewu do kośćca i płuc, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym, w fazie progresji choroby. Przebieg leczenia: 04.2013 usunięcie prawego płata i cieśni tarczycy - retrospektywnie rozpoznano raka pęcherzykowego tarczycy. 01.2014 usunięcie guza okolicy ciemieniowej lewej - potwierdzono przerzut raka tarczycy. 03.2014 usunięcie lewego płata tarczycy z układem chłonnym centralnym szyi i biopsją węzłów chłonnych obustronnie. 04.2014-05.2018 8-krotne leczenie radiojodem, aktywność skumulowana 896,3 mCi. 08.2015 paliatywna radioterapia na obszar przerzutu do kości krzyżowej i okolicy stawu krzyżowo-biodrowego po stronie lewej. 04.2018 wertebroplastyka kręgu Th6 z powodu patologicznego złamania, spowodowanego przerzutem raka pęcherzykowego tarczycy. 05.2018 paliatywna radioterapia na obszar przerzutów w kręgach C, Th i L - 20 Gy. 04.2019 wznowa w łożu guza czaszki w okolicy ciemieniowej lewej. 07.2019 radioterapia metodą Cyber knife na obszar wznowy w kości ciemieniowej lewej. 10.2019 MR - progresja mnogie przerzuty w kościach czaszki. 01.2020 - paliatywna radioterapia na obszar nacieku kości krzyżowej i okolicy lewego stawu krzyżowo-biodrowego 20 Gy. 02.2020 – radioterapia stereotaktyczna na obszar przerzutu kości ciemieniowej prawej 6 Gy. 02.2020 - radioterapia stereotaktyczna na obszar przerzutu do podstawy czaszki 30 Gy.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach porównania pośredniego, przeprowadzonego w przeglądzie systematycznym Fleeman 2019, wykazano, iż PFS w grupie lenwatynibu był dłuższy niż w grupie sorafenibu, z różnicą istotną statystycznie (IS), natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych (OS, obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby) nie wykazano różnic pomiędzy lekami. W publikacji Donato 2018 wskazano, iż korzyści ze stosowania sorafenibu i lenwatynibu, w zakresie poprawy OS, nie zostały jeszcze dowiedzione.

W badaniu Kish 2020, ORR w kohorcie nr 1 (pacjenci leczeni LEV do daty odcięcia danych) wyniosła 64,8% w tym 8,5% CR i 56,3% PR. 14,1% pacjentów doświadczyło SD, a u 14,1% pacjentów wystąpiła PD. W badaniu Kish 2020, w kohorcie 2 (pacjenci w trakcie trwania badania przegrali terapię LEV i rozpoczęli leczenie II linii), ORR dla LEV, zastosowanego w ramach I linii leczenia, wyniósł 53,6%. Z kolei, ORR dla terapii zastosowanych w ramach drugiej linii leczenia wyniósł 15,5% (n=28). W momencie zaprzestania zbierania danych 52 pacjentów zmarło: 34 leczonych SOR, 1 leczony kabozantynibem i 17 otrzymujących inne terapie. Mediana PFS wyniosła: 14,0 miesięcy (95%CI: 12,7-15,0), 6-miesięczny PFS wystąpił u 86,0% (95%CI: 80,9-91,1%), 12-miesięczny PFS wyniósł 60,3% (95%CI: 53,0-67,6%), 18-miesięczny PFS wyniósł 21,2% (95%CI: 14,8- 27,5%), natomiast 24-miesięczny PFS wyniósł 2,1% (95%CI: 0,0-4,5%).

Z powodu różnic metodologicznych i różnego okresu obserwacji w badaniu SELECT, dotyczącym stosowania lenwatynibu, i DECISION, dotyczącym sorafenibu, wyniki dotyczące porównania pośredniego, w zakresie PFS i OS, powinny być interpretowane z ostrożnością. Do badania SELECT włączano pacjentów z bardziej zaawansowaną i agresywną chorobą niż do badania DECISION, co może wpływać na uzyskanie lepszych wyników dla LEV względem PLC, a co za tym idzie, w porównaniu z SOR. Ponadto, w badaniu SELECT wykorzystano kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1, co również może wpływać na lepsze wyniki uzyskiwane w populacji pacjentów przyjmujących LEV. Istnieją silne dowody wskazujące na skuteczność SOR i LEV w leczeniu pacjentów z RR-DTC, z istotną statystycznie różnicą w PFS. Profil bezpieczeństwa obu leków był akceptowalny i porównywalny, chociaż LEV zdaje się w większym stopniu zwiększać nadciśnienie tętnicze. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących LEV i SOR.

### Bezpieczeństwo stosowania

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

40%, były reakcje skórne dłoni i stóp (87,5%), biegunka (62,5%), jadłowstręt (60,4%), łysienie (56,3%), zapalenie błon śluzowych (52,1%), utrata masy ciała i uogólnione osłabienie (po 50%) oraz nadciśnienie (43,8%). Częstość występowania: reakcji skórnych dłoni i stóp, łysienia i wysypki była IS mniejsza (odpowiednio:  $p=0,003$ ,  $p=0,017$  i  $p=0,017$ ) u pacjentów leczonych LEV, w porównaniu z pacjentami leczonymi SOR. Częstość występowania: nadciśnienia tętniczego, wydłużonego odstępu QT i białkomoczu była IS wyższa.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek, mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Lenvima. W związku z powyższym, relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż dotyczy typu niejodochwytnego pęcherzykowego raka tarczycy.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku, załączonego do zlecenia MZ, koszt 3 miesięcy terapii preparatem Lenvima wynosi: ████████ PLN brutto. ████████ i równie skuteczną technologią, w stosunku do ocenianej technologii, jest sorafenib. Koszt 3 miesięcy terapii preparatem Nexavar, zawierającym sorafenib, wynosi 43 003 PLN brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ). Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych ceny leków (w tym RSS).

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

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (Lenvima), w ramach RDTL, u 40 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ████████ PLN brutto, natomiast dla technologii alternatywnej (Nexavar) wyniesie on: 1 720 120 PLN brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ).

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

Wszystkie wytyczne wskazują na lenwatynib, jako terapię zalecaną u pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym pęcherzykowym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na sorafenib, jako terapię alternatywną, równie skuteczną, ████████.

**Uwaga Rady:**

*Terapie lenwatynibem i sorafenibem są uznane za równie skuteczne, przy czym terapia sorafenibem jest [REDACTED].*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.118.2020 „Lenvima (lenwatynib) we wskazaniu: niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73)”, data ukończenia: 30.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 258/2020 z dnia 5 października 2020 roku

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

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną brivaracetamum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych, pod warunkiem obniżenia ceny i ograniczenia populacji do dzieci powyżej 4 roku życia.*

#### Uzasadnienie

*Encefalopatie padaczkowe o wczesnym wieku zachorowania stanowią grupę zespołów padaczkowych, charakteryzujących się występowaniem lekoopornych lub trudnych w opanowaniu napadów padaczkowych i współwystępują z zaburzeniami poznawczymi, neurorozwojowymi i behawioralnymi. W roku 2017 Rada Przejrzystości i Prezes AOTMIT zaopiniowali pozytywnie refundację produktu leczniczego Briviact, zawierającego brywaracetam, w ramach terapii dodanej u chorych powyżej 16. roku życia z padaczką ogniskową, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia, po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.*

*Analiza skuteczności, przeprowadzona dla wnioskowanej populacji (poniżej 16 r. ż.), oparta o trzy jednoramienne badania retrospektywne (Willems 2018, Nissenkorn 2019 oraz Visa-Rene 2019), wskazuje na możliwą redukcję częstości napadów u części pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi encefalopatiami padaczkowymi (EE). Ograniczeniem analizy jest brak wysokiej jakości badań, a odnalezione jednoramienne badania retrospektywne dotyczyły niewielkiej liczby pacjentów pediatrycznych z EE o podłożu genetycznym (21-39%), obejmujących zespoły: Lennox-Gastauta, Westa, Dravet oraz innych (bez podziału na pacjentów pediatrycznych i dorosłych).*



Profil bezpieczeństwa leku wydaje się akceptowalny, ale ograniczeniem analizy bezpieczeństwa jest fakt, że opiera się ona głównie na ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych w populacji osób dorosłych i młodzieży. W 2018 r. Europejska Agencja Leków rozszerzyła wskazanie dotyczące leku o leczenie wspomagające dzieci od 4 r.ż. z częściowymi i/lub uogólnionymi napadami padaczkowymi, uznając stosunek korzyści do ryzyka w populacji pediatrycznej za pozytywny.

W odnalezionych rekomendacjach klinicznych (NICE 2020, ILAE 2015, SIGN 2005, nie odniesiono się do terapii w trzeciej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi ani do możliwości stosowania brywaracetamu. NICE 2020, w zaleceniach ogólnych, wskazuje, że terapię skojarzoną można rozważyć tylko wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie przyniosły efektów terapeutycznych i nie doprowadziły do zmniejszenia lub zniesienia napadów.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne, opublikowane w 2018 r. przez komisję AWMSG oraz SMC, dotyczące zastosowania brywaracetamu w populacji pediatrycznej w leczeniu częściowych napadów padaczkowych (POS, ang. partial-onset seizures), z wtórnym uogólnieniem lub bez, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat.

Zdaniem ekspertów klinicznych, lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany, a terapia powinna być refundowana w celu zwiększenia opcji terapeutycznych w padaczkach lekoopornych o podłożu genetycznym.

Brak rejestrów oraz rozbieżne szacunki dotyczące liczby chorych, u których byłaby stosowana opiniowana terapia (od 135-497 pacjentów rocznie), nie pozwalają precyzyjnie oszacować wpływu refundacji na budżet, jednak w wariancie najszerszym może ona sięgać nawet kilku milionów. Z tego powodu, konieczne jest obniżenie ceny leku lub wprowadzenie RSS.

#### Uwaga Rady

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z ChPL Brivact (brywaracetam), zarejestrowany jest w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych, wtórnie uogólnionych, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką. Biorąc pod uwagę rodzaje napadów, towarzyszących zespołom padaczkowym określonym w zleceniu, oceniane wskazanie wydaje się częściowo zawierać we wskazaniu rejestracyjnym.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 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 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.4320.22.2020 „Brywaracetam we wskazaniu: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych”, data ukończenia: 30.09.2020 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 259/2020 z dnia 5 października 2020 roku

o projekcie programu „Poprawa jakości opieki okołoporodowej  
mieszkanek Wrocławia pn. »Pokoje Narodzin«”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Poprawa jakości opieki okołoporodowej mieszkanek Wrocławia pn. »Pokoje Narodzin«”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz wskazanych w raporcie analitycznym AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Projekt zakłada objęcie programem kobiety w ciąży fizjologicznej, zamieszkałe na terenie miasta Wrocławia oraz personel medyczny, zatrudniony w podmiocie, który będzie realizował program „Pokoje Narodzin”.*

*Opiniowany projekt realizuje priorytet zdrowotny: „poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3” należący do priorytetów zdrowotnych, wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).*

*Wytyczne NICE 2019 wskazują, że opiekę przedporodową powinna sprawować niewielka grupa pracowników służby zdrowia, z którymi kobieta czuje się komfortowo. Opieka powinna być kontynuowana przez cały okres ciąży. Rekomenduje się prowadzenie wczesnego skryningu, ukierunkowanego na depresję poporodową (MZ 2019, RNAO 2019, USPSTF 2019, AGDH 2018, ACOG 2018, NICE 2018, EU 2016, BC Mental Health 2014, NICE/NCCMH 2014, SIGN 2012, Beyondblue 2011, AAFP 2010). USPSTF informuje, że w badaniach przesiewowych w kierunku depresji, pozytywna odpowiedź na jedno z dwóch zadanych pytań odzwierciedla status pacjentki tak samo skutecznie, jak inne narzędzia przesiewowe, wymagające dłuższego zaangażowania do przeprowadzenia oceny (Ann Intern Med., 2002 i 2018). Metaanaliza DiMatteo 2000 wskazuje na zaangażowanie pielęgniarek/położnych w ocenę depresji na etapie oceny wstępnej i następnie w regularnych odstępach czasu, które kierują na dalsze leczenie depresji. Odnalezione dowody naukowe wskazują na obowiązek przygotowania przez zespół interprofesjonalny, we współpracy z osobą zagrożoną depresją okołoporodową lub doświadczającą depresji okołoporodowej, planu opieki z uwzględnieniem podejścia skoncentrowanego*



na osobie (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 127, 2012; RNAO 2015*). Plan ten, w przypadku depresji okołoporodowej, obejmuje ustalenie zindywidualizowanych celów i usunięcie wszelkich barier w dostępie do usług w zakresie zdrowia psychicznego i wsparcia oraz ma odzwierciedlać obawy i preferencje, potrzeby oraz możliwości jednostki (*Rollans, 2013*). Rekomenduje się, aby pielęgniarki/położne oceniły i rewidowały plan leczenia depresji okołoporodowej, we współpracy z pacjentką, aż do osiągnięcia celów (*RNAO 2018*). W stosownych przypadkach, interwencja powinna uwzględniać partnera, rodzinę i sieć wsparcia danej osoby oraz promowanie strategii samoopieki dla osób zagrożonych depresją okołoporodową lub doświadczających depresji okołoporodowej (*RNAO 2018*); Prowadzenie treningu relaksacyjnego przez pielęgniarki/położne dla kobiet ciężarnych z grup niskiego ryzyka, z wysokim poziomem lęku i niepokoju, może zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych cięć cesarskich (*Khunpradit 2011*); Interwencje typu „umysł-ciało” (np. joga) mogą pozytywnie wpływać na redukcję lęku w ciąży (*Marc 2011*); Psychologiczne i edukacyjne interwencje mogą skutkować zwiększeniem liczby kobiet ciężarnych, które nie piją alkoholu, a także zredukowaniem ilości spożywanego alkoholu; interwencje dotyczące zaprzestania palenia przez kobiety w ciąży redukują liczbę kobiet, które kontynuują palenie tytoniu w późniejszym okresie ciąży, a także redukują liczbę dzieci o niskiej masie urodzeniowej i liczbę przedwczesnych porodów (*Lumley 2009*). Poradnictwo okazało się skuteczniejszą metodą niż standardowa opieka, mająca na celu zainicjowanie karmienia piersią (*Lumbiganon 2011*). Regularne ćwiczenia aerobowe w trakcie ciąży przyczyniają się do poprawy sprawności fizycznej kobiety (*Cramer 2010*). Ponadto, istnieją dane, pochodzące z badań jakościowych, wskazujące na możliwość poprawy w zakresie doświadczeń porodu i rodzicielstwa w wyniku uczestnictwa w szkołach rodzenia typu *participant-led*, w porównaniu z udziałem w typowej szkole rodzenia (*NICE 2019*);

Uwagi do programu:

- Rada sugeruje możliwość wykorzystania prostszego narzędzia do oceny depresji, opartego na dwóch pytaniach, które jest równie skuteczne jak zaproponowane w programie i zgodne z rekomendacjami USPSTF.
- Należy dążyć do skoordynowania programu poprzez stworzenie interprofesjonalnego planu opieki zdrowotnej (IPOZ) i wspólnie z ciężarną, zaplanować cele i priorytety edukacji w opiece okołoporodowej oraz ocenić skuteczność wdrażanych interwencji.
- Należy uwzględnić ocenę jakości udzielanych świadczeń, w tym efektywność planowanej opieki.

- *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 przygotować narzędzie do oceny efektywności prowadzonych akcji edukacyjno-informacyjnych.*
- *Wnioskodawca nie zaplanował przygotowania protokołu edukacyjnego (przewodnika), na podstawie którego realizowana będzie edukacja, wskazywanego w raporcie NIK. Nie ma więc pewności co do spójności przekazywanych treści przez zaangażowanych 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.441.92.2020 „Poprawa jakości opieki okołoporodowej mieszkank Wrocławia pn. »Pokoje Narodzin«”, data ukończenia: wrzesień 2020 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy z zakresu opieki nad kobietą ciężarną i w położu ze szczególnym uwzględnieniem edukacji przedporodowej (szkoły rodzenia) – wspólne podstawy oceny”, z listopada 2012 r. i raportem n:r OT.423.7.2018 „Profilaktyka i wczesne wykrywanie depresji poporodowej – Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów (art. 48aa ust. 1 Ustawy)”, ze stycznia 2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 260/2020 z dnia 5 października 2020 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki zachorowań na grypę dla dzieci w wieku 6-60 miesięcy w Gminie Miejskiej Kraków”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zachorowań na grypę dla dzieci w wieku 6-60 miesięcy w Gminie Miejskiej Kraków”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady i zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Oceniany projekt wpisuje się w priorytet: „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2020 r. szczepienia przeciw grypie należą do grupy szczepień zalecanych, szczególnie m.in. dzieciom w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia). Również wytyczne KLR 2019 zalecają szczepienie ze względów medycznych dzieci w wieku 6-60 m.ż.*

*W projekcie programu wskazano, że w okresie od 01.01.2020 r. do 22.07.2020 r. w Krakowie zachorowało na grypę 35 268 osób, przy czym w grupie wiekowej 0-4 lat grypę stwierdzono u 7 023 dzieci (19,9%), a zapadalność w grupie najmłodszych była najwyższa (77,45/100 tys.) spośród wszystkich grup wiekowych. W świetle danych NIZP-PZH za 2018 r. w województwie małopolskim na grypę zaszczepiono 71 421 osób, z czego tylko 922 w wieku 0-4 r.ż.*

*Głównym założeniem programu jest zwiększenie odporności osobniczej na zakażenia wirusem grypy w populacji dzieci w wieku 6-60 miesięcy zamieszkałych w Krakowie o 10% w sezonie 2020-2021, o 12% w sezonie 2021-2022 oraz o 14% w sezonie 2022-2023. Nie wskazano uzasadnienia dla wartości docelowych, niemniej jednak, pokrywają się one z liczbą dzieci, które mają zostać zaszczepione w ramach programu. Przewidziano również 8 celów szczegółowych – cel nr 1 nie odnosi się do efektu zdrowotnego; w przypadku celów nr 2 i 4 dotyczących zwiększenia poziomu wiedzy nie wskazano wartości docelowych;*



cel nr 3 może być trudny do zmierzenia z powodu trudności w uzyskaniu danych dotyczących liczby wizyt ambulatoryjnych i liczby hospitalizacji z powodu zachorowań na grypę i choroby grypopochodne; cele nr 5-8 zostały nieprawidłowo sformułowane w postaci działania. Zaproponowano ponadto aż 14 mierników efektywności, jednak większość z nich nie spełnia takiej funkcji.

W projekcie programu zaplanowano wykonanie szczepień przeciwko grypie wśród dzieci w wieku od 6 do 60 m.ż. zamieszkałych na terenie Krakowa. Populacja ta wynosi 59 029 osób. Programem ma być objętych w pierwszym sezonie ok. 10% dzieci (ok. 5 300), w drugim sezonie 12% (ok. 6 400), a w trzecim sezonie 14% (ok. 7 450) – łącznie 19 150 dzieci.

Szczepienie ma zostać poprzedzone badaniem kwalifikacyjnym prowadzonym przez lekarza, które będzie wykonywane w ramach programu, lecz zostanie sfinansowane w ramach świadczeń gwarantowanych, podobnie jak podanie szczepionki. Dzieci będą szczepione za pomocą szczepionek czterowalentnych, zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu w Polsce. Za wybór szczepionki będzie odpowiedzialny realizator programu. W przypadku dzieci wcześniej nieszczepionych przeciw grypie, szczepienie obejmować będzie podanie dwóch dawek szczepionki w jednym sezonie, w odstępie 4 tygodni, co jest zgodne z ChPL poszczególnych produktów. Wnioskodawca przedstawił dostępne w Polsce czterowalentne szczepionki, zgodne z zaleceniami WHO. U dzieci w wieku od ukończonych 6 do 23 miesięcy możliwe jest stosowanie tylko szczepionek iniekcyjnych (przy czym o ile Vaxigrip Tetra i Fluarix Tetra mogą być stosowane od ukończenia 6. miesiąca życia, o tyle Influvac Tetra stosuje się tylko u dzieci w wieku od 3 lat), a u dzieci od 24 do 60 miesięcy; możliwe jest zastosowanie również szczepionki donosowej (Fluenz Tetra).

Zastrzeżenia budzi założenie, że szczepienia będą prowadzone w okresie od 1 września danego roku do 31 marca roku kolejnego. Po pierwsze, program został zaplanowany na lata 2020-2023, zatem, ze względu na termin, wydania opinii AOTMiT nie będzie możliwe rozpoczęcie szczepień od dnia 1 września bieżącego roku. Po drugie, zgodnie z wytycznymi KLR 2019 „szczepionka przeciwko grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Jednak u osób należących do zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciwko grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do połowy listopada. Podobnie u dzieci do 9. roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek, szczepienie powinno być rozpoczęte na początku września”.

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie akcji edukacyjnej. Informacje na temat programu mają być zamieszczone w szkołach rodzenia, żłobkach i przedszkolach, na stronie internetowej Urzędu Miasta Krakowa oraz w mediach społecznościowych. Edukacja bezpośrednia będzie polegać na przeprowadzeniu rozmowy z lekarzem, pielęgniarką oraz pozostałym

personalem (rejestratorce medyczne). Zaplanowano ponadto przygotowanie komunikatu dla personelu medycznego na temat zasad i korzyści szczepienia przeciwko grypie dzieci w wieku 6-60 miesięcy. Wnioskodawca przedstawił zakres tematyczny poruszany w ramach edukacji, który jest zgodny z wytycznymi KLR 2019.

Projekt zawiera ogólny opis etapów i działań, podejmowanych w ramach programu. Pierwszym etapem będzie wyłonienie realizatorów w drodze konkursu ofert oraz zakup szczepionek. Kolejne etapy obejmować mają opracowanie strategii komunikacyjnych i materiałów edukacyjnych dla interesariuszy, przygotowanie kampanii społecznej i edukację uczestników. Następnie zaplanowano wykonanie szczepienia. Program ma zakończyć się sporządzeniem raportu końcowego z jego realizacji

Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji. Ocena zgłaszalności do programu ma zostać dokonana na podstawie rejestru dzieci biorących udział w programie, liczby osób zaszczepionych oraz zainteresowanych udziałem w programie, ale wykluczonych ze szczepienia z powodów medycznych. Wskazane mierniki zostały zaplanowane prawidłowo. Ocena jakości świadczeń zakłada przeprowadzenie anonimowej ankiety wśród opiekunów prawnych dzieci. Wzór takiej ankiety powinien stanowić załącznik do programu. Zaplanowano również przeprowadzenie bieżącej efektywności programu w oparciu o wywiad telefoniczny przeprowadzany w okresie do 3 miesięcy od zakończenia sezonu grypowego, z zebraniem informacji na temat wystąpienia grypy lub infekcji grypopodobnej, hospitalizacji z tego powodu oraz wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych. W ramach ewaluacji programu wnioskodawca planuje analizę 8 wskaźników oceny efektywności.

Koszt jednostkowy programu został oszacowany na ok. 110 zł/os. w pierwszym sezonie (kiedy wszystkie dzieci otrzymają dwie dawki szczepionki) i 85 zł/os. w kolejnych sezonach w przypadku szczepionki iniekcyjnej oraz ok. 190 zł/os. w pierwszym sezonie i 130 zł/os. w kolejnych sezonach w przypadku szczepionki donosowej. Koszt działań promocyjno-edukacyjnych dla przedstawicieli podmiotu leczniczego realizującego program to 1,40 zł/os., a dla adresatów programu – 10,50 zł/os. Całkowity koszt programu realizowanego w latach 2020-2023 ma wynieść 2 846 910 zł (w pierwszym sezonie 993 780 zł, w drugim – 861 630 zł, a w trzecim – 990 990 zł). Program ma zostać sfinansowany z budżetu Gminy Miejskiej Kraków.

Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że od dnia 1 września 2020 r. u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia refundowana jest szczepionka donosowa Fluenz Tetra (z odpłatnością 50% – cena po refundacji to 47,87 zł). W ocenie Rady okoliczność ta nie powoduje nieprzydatności ocenianego programu, który przewiduje bezpłatne szczepienia i jest skierowany do szerszej populacji. Jak trafnie wskazano w programie,

*w przypadku przeciwwskazań do stosowania szczepionki donosowej lub na wypadek braku jej dostępności, zastosowanie w grupie dzieci w wieku 24-60 miesięcy może znaleźć szczepionka iniekcyjna. Rada zwraca w związku z tym uwagę na potrzebę uwzględnienia w założeniach programu faktu refundacji szczepionki Fluenz Tetra w populacji dzieci w wieku 24-60 miesięcy, a także możliwego rozszerzenia w przyszłości refundacji innych szczepionek we wskazaniach obejmujących populację dzieci w wieku 6-60 miesięcy. Kolejnym czynnikiem, który powinien zostać uwzględniony w ramach programu planowanego na trzy najbliższe sezony, z zastrzeżeniem możliwości jego kontynuacji w następujących latach, jest obserwowany w ostatnim czasie skokowy wzrost zainteresowania szczepieniami w stosunku do lat poprzednich.*

#### **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.441.98.2020 „Program profilaktyki zachorowań na grypę dla dzieci w wieku 6-60 miesięcy w Gminie Miejskiej Kraków”, data ukończenia: wrzesień 2020 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, z lipca 2018 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 71/2020 z dnia 5 października 2020 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka  
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil  
we wskazaniach: padaczka lekooporna w deficycie transportera  
GLUT-1

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna w deficycie transportera GLUT-1.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Padaczka oporna na leczenie dotyczy ok. 20-30% chorych. Następstwami odpornej padaczki są utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) jest to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem białka, które umożliwia transport glukozy przez barierę krew-mózg, co powoduje padaczkę lekooporną. Osoby z zespołem niedoboru GLUT-1 nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale mogą być z powodzeniem leczone dietą ketogenną.*

#### Dowody naukowe

*Dotyczą głównie skuteczności diety ketogennej w padaczce lekoopornej. Brak jest danych, dotyczących grupy chorych z zespołem niedoboru GLUT-1, ale potwierdzono skuteczność diety ketogennej w odpornej padaczce.*

*W badaniu Lambrechts 2017, po 4 miesiącach obserwacji, u 10% (3/29) pacjentów z grupy diety ketogennej odnotowano brak napadów padaczkowych, a u 34% (10/29) odnotowano ich redukcję (o  $\geq 50\%$ ).*

#### Problem ekonomiczny

*W 2019 roku wydano zgody na sprowadzenie MCT Oil, w ramach importu docelowego, dla 9 pacjentów pediatrycznych (6 pacjentów we wskazaniu*





*padaczka lekooporna; 3 pacjentów we wskazaniu deficyt transportera GLUT-1), a koszt 1 opakowania produktu wyniósł 57,49 zł.*

*Główne argumenty decyzji*

- *Jest to jedyne skuteczne leczenie w padaczce towarzyszącej tej rzadkiej chorobie.*
- *Wszystkie wytyczne rekomendują dietę ketogenną w tym wskazaniu.*
- *Małe obciążenie dla budżetu.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.10.2020 „MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1”, data ukończenia: 30 września 2020 r.