



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.48.2020.LAn

**Protokół nr 46/2020**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 9 listopada 2020 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

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

1. Dariusz Jarnutowski
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Adam Maciejczyk
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski
7. Jakub Pawlikowski
8. Tomasz Romańczyk
9. Rafał Suwiński
10. Piotr Szymański

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Vosevi (sofosbuvirum + velpatasvirum + voxilaprevirum) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1).
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego produktu leczniczego Emgality (galcanezumab-gnlm) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.36 „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.



7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.35 „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.
8. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
  - 1) „Działania wspierająco-pielęgnacyjne dla osób objętych opieką paliatywną w latach 2021-2025” (m. Nysa),
  - 2) „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania ryzyka chorób układu krążenia w populacji mieszkańców Imielina w grupie wiekowej 40 lat i powyżej na lata 2021-2026”.
9. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniu: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.
10. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie leków Vosevi, Keytruda i Reblozyl, w związku z czym Rada wyłączyła go z udziału w głosowaniach w pkt 2., 3., i 4. proponowanego porządku obrad.

Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w zakresie leku Keytruda, w związku z czym Rada wyłączyła go z udziału w głosowaniu w pkt 3. proponowanego porządku obrad.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie zatwierdziła proponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji przedstawił prezentację o leku Vosevi (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. WZW C, a propozycję stanowiska przedstawił Rafał Niżankowski.

Po doprecyzowaniu treści uchwały, w czym uczestniczyli Rafał Niżankowski i Dariusz Jarnutowski, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” (10 osób obecnych; w głosowaniu nie brał udziału Tomasz Romańczyk, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Propozycję opinii dla leku Keytruda (RDTL) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki przedstawił Dariusz Jarnutowski, a analityk Agencji uzupełnił niektóre informacje dot. ocenianego wniosku.

Głos w dyskusji zabrali Rafał Niżankowski i Michał Myśliwiec, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych; w głosowaniu nie brali udziału Tomasz Romańczyk i Rafał Suwiński, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Reblozyl (RDTL) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS, a propozycję opinii przedstawił Tomasz Młynarski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych; w głosowaniu nie brał udziału Tomasz Romańczyk, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Emgality (import docelowy) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy, a propozycję stanowiska przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dyskusji Rady, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Tomasz Romańczyk i Michał Myśliwiec.

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

**Ad 6.** Analityk Agencji przedstawił zmiany proponowane w programie lekowym dot. ZZSK, a propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański.

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

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

**Ad 7.** Analityk Agencji zaprezentował zmiany proponowane w programie lekowym dot. ŁZS, a propozycję opinii przedstawił Michał Myśliwiec.

W doprecyzowywaniu zapisów opinii udział brali Rafał Niżankowski i Michał Myśliwiec, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8. 1)** Analityk Agencji przedstawił założenia programu polityki zdrowotnej w zakresie opieki paliatywnej dla mieszkańców Miasta Nysa, a propozycję opinii przedstawił Jakub Pawlikowski.

Głos zabrał Michał Myśliwiec Rady, a Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**2)** Analityk Agencji zaprezentował informacje o programie polityki zdrowotnej dot. wykrywania ryzyka chorób układu krążenia w populacji mieszkańców Imielina, a propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji Rady udział brali: Michał Myśliwiec, Piotr Szymański i Rafał Suwiński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 9.** Propozycję opinii dot. substancji czynnej mitoxantronum we wskazaniu: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci (off-label) przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

**Ad 10.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:01.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 81/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku  
w sprawie oceny leku Vosevi  
(sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir) w ramach programu  
lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby  
typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir), tabletki powlekane, 400 mg + 100 mg + 100 mg, 28 tabletek, EAN: 05391507143303 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

*Rada zgłasza zastrzeżenie do propozycji utworzenia nowej grupy limitowej, w ramach katalogu B i stoi na stanowisku, iż wszystkie terapie WZW C po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorami NS5A powinny być objęte wspólną grupą limitową.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Wskazania rejestracyjne dla leku Vosevi (stanowiącego połączenie trzech leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym) dotyczą leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i obejmują zarówno pacjentów, którzy byli jak i tymi, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami przeciwwirusowymi.*

*Aktualnie w leczeniu WZW C refundowane są: rybawiryna oraz leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (direct acting antivirals – DAA), które dzielą się na trzy grupy. Pierwszą są inhibitory proteazy NS3 [ w tym leki glekaprewir (GLE), grazoprewir (GZR), parytaprewir (PTV), woksylaprewir (VOX)] Drugą są inhibitory polimerazą NS5B [w tym leki dazabuwir (DSV), sofosbuwir (SOF)]. Trzecią są inhibitory NS5A [ w tym leki daklataswir (DCV), elbaswir (EBR), ledipaswir (LDV), ombitaswir (OBV), pibrentaswir (PIB), welpataswir (VEL) ].*



Leczenie polega na łączeniu 2–4 inhibitorów NS3, NS5A i NS5B, ew. z dodaniem rybawwryny.

Lek *Epclusa* posiada wysokoskuteczne działanie pangenotypowe i jest powszechnie stosowany w programie lekowym B.71. i wg. ChPL może być stosowany u pacjentów po nieskutecznym leczeniu inhibitorami NS5A, czyli w populacji proponowanej dla *Vosevi*.

Wnioskodawca proponuje objęcie *Vosevi* (SOF/VEL/VOX) refundacją w ramach istniejącego programu lekowego

przy zawężeniu wskazań do dorosłych z pWZW C po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A.

Objęcie refundacją *Vosevi* w szerokim wskazaniu leczenia WZW C udostępniałoby pacjentom kolejną skuteczną opcję terapeutyczną oraz stanowiłoby mechanizm wiążący koszt ponoszony przez płatnika publicznego z ewolucją cen opcji znajdujących się aktualnie w ramach systemu refundacji.

#### Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego badań klinicznych *Vosevi* włączono ogółem 13 badań pierwotnych odnoszących się do skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania schematów leczenia SOF/VEL/VOX lub SOF/VEL+RBV u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C (genotypy 1–6 HCV), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorami NS5A.

Niestety włączone do analizy badania nie porównywały bezpośrednio *Vosevi* (SOF/VEL/VOX) z właściwym komparatorem tj. *Epclusa* z rybawiryną (SOF/VEL+RBV). Co więcej brak jest RCT porównujących analizowane interwencje z tym samym, wspólnym komparatorem, co mogło by być podstawą do porównań pośrednich (cechujących się niską wiarygodnością ale pozwalających odnieść jedną terapię do drugiej). W tym przypadku nawet to nie jest możliwe.

W opinii ekspertów terapia SOF/VEL/VOX jest skuteczną opcją w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu terapią opartej na inhibitorach NS5A. Przy niepewności co do porównywalności ocenianych populacji wydaje się, że analizowane terapie dają zbliżone odpowiedzi wirusologiczne.

Wg ekspertów istnieje ryzyko, że opcja SOF + VEL + VOX będzie wykorzystywana przed wyczerpaniem innych pangenotypowych opcji terapeutycznych. Jeżeli jednak oceniana technologia zostanie wyceniona na zbliżonym poziomie, to będzie bez znaczenia.

#### Problem ekonomiczny

Ze względu na niepewność dotyczącą uwzględnionej przez Wnioskodawcę w analizie kosztów po stronie komparatora dawki rybawiryny. Agencja przeprowadziła obliczenia dla dawki rybawiryny szacowanej na podstawie danych NFZ. Oszacowana w ten sposób dawka jest niższa niż

uwzględnione w analizie Wnioskodawcy. Analiza ocenianej interwencji wykazuje, iż jest

Eksperci kliniczni wskazują ponadto na możliwość zamiennego stosowania dwóch schematów leczenia SOF/VEL±RBV(Epclusa+rybawiryna) oraz GLE/PIB (lek Maviret) u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie inhibitorami NS5A zakończyło się niepowodzeniem. Zatem koszty obu schematów powinny być porównywane z kosztami leczenia Vosevi.

#### Główne argumenty decyzji

Wobec braku dowodów klinicznych na przewagę skuteczności Vosevi w stosunku do konkurentów koszty terapii tym lekiem nie powinny być wyższe, a najbardziej wskazana jest konkurencja cenowa pomiędzy nimi.

Wg ekspertów istnieje ryzyko, że opcja SOF + VEL + VOX będzie wykorzystywana przed wyczerpaniem innych pangenotypowych opcji terapeutycznych. Jeżeli jednak oceniana technologia zostanie wyceniona na zbliżonym poziomie, to będzie bez znaczenia.

Zgodnie z ustawą o refundacji, do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów, tj. posiadanie tego samego wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane, oraz podobna skuteczność.

#### **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: WS.4331.3.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Vosevi (sofosbuvir/welpataswir/woksylaprewir) w ramach programu lekowego »Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)« we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 1–6 HCV, po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A”, data ukończenia 30 października 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 299/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg, we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby.*

#### Uzasadnienie

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

*Wniosek dotyczy zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab), u pacjenta z guzem trzustki powodującym ucisk na zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, z rozrostem nowotworowym w okolicy górnej odbytnicy i pogranicza esiczo-odbytniczego. W badaniu histopatologicznym: adenocarcinoma tubulare. W BAG wątroby: inwazyjny rak gruczołowy o immunofenotypie: CDX(+), TTF(-), CK20 (ogniskowo, słabo +), CK7(-), CK19(+). Prawdopodobny punkt wyjścia z jelita grubego, wobec braku koekspresji CK19 i słabej ekspresji CK20 nie można wykluczyć przerzutu guza trzustki.*

*Dotychczas zastosowane leczenie: 2x protezowanie dróg żółciowych, od 14.08.2019 mFOLFIRINOX (początkowo zmniejszenie zmian, w 12.2019 progresja), radioterapia 30 Gy/10 fr (zakończona 29.02.2020); od 21.01.2020 gemcytabina 1 000 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii od dnia 06.05.2020 dodano DDP 25 mg/m<sup>2</sup> (w 07.2020 progresja).*

*Wysoki poziom niestabilności mikrosatelitarnej (MSH2-, MSH6-).*

*Powstanie i rozwój raka jelita grubego (CRC) warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe. Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2011 roku w Polsce u ok. 5 700 osób (ponad 3 400 mężczyzn i ponad 2 200 kobiet), odnotowując z tego powodu ok. 3 100 zgonów (ok. 1 800 mężczyzn i prawie 1 300 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8/100 tys./rok u mężczyzn i 5,6/100 tys./rok u kobiet, a umieralności,*





odpowiednio: 6,1/100 tys./rok i 2,7/100 tys./rok. Rak odbytnicy rzadko występuje u osób przed 40 r.ż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

Nowotwór złośliwy trzustki (ICD-10: C25) najczęściej lokalizuje się w głowie (65% przypadków), rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (20% przypadków) lub ma charakter wieloogniskowy (około 15%). Cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania rakiem. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym w większości przypadków do rozpoznania dochodzi u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nowotwór złośliwy trzustki jest nowotworem o bardzo dużej złośliwości, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym oraz dużą skłonnością do naciekania sąsiednich narządów i naczyń. Tworzy przerzuty w otrzewnej, w węzłach chłonnych, wątrobie i narządach odległych. 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.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: KEYNOTE-164 (pacjenci z nowotworami jelita grubego leczeni pembrolizumabem) oraz KEYNOTE-158 (pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym trzustki i jelita grubego leczeni pembrolizumabem), w których włączano pacjentów z zmianami mikrosatelitarnymi MSI-H/dMMR zdiagnozowanymi również u wnioskowanego pacjenta.

KEYNOTE-164 (rak jelita grubego).

Kohorta A – pacjenci po  $\geq 2$  liniach standardowej terapii systemowej;

Kohorta B - pacjenci po  $\geq 1$  linii standardowej terapii systemowej;

ORR wystąpił u 20 (33%) pacjentów z kohorty A (N=61), w tym u 2 (3%) CR i u 18 (30%) PR. ORR wystąpił u 21 (33%) pacjentów z kohorty B (N=63), w tym u 5 (8%) CR i u 16 (25%) PR. W podgrupie pacjentów po  $\geq 3$  liniach terapii systemowej, ORR wystąpił u 7 (26%) chorych w kohorcie A oraz u 5 (26%) chorych w kohorcie B.

W momencie zakończenia zbierania danych:

- PFS wystąpił u 42 (69%) pacjentów z kohorty A. Mediana PFS wynosiła 2,3 miesiąca (95%CI: 2,1-8,1 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 34% i 31% pacjentów z kohorty A. Mediana OS w kohorcie A wynosiła 31,4 miesiąca (95%CI: 21,4 – nie osiągnięto),

a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 72% i 55% pacjentów z kohorty A;

- PFS wystąpił u 39 (62%) pacjentów z kohorty B. Mediana PFS wynosiła 4,1 miesiąca (95%CI: 2,1-18,9 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 41% i 37% pacjentów z kohorty B. Mediana OS w kohorcie B nie została osiągnięta (95%CI: 19,2 – nie osiągnięto), a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 76% i 63% pacjentów z kohorty B

*KEYNOTE-158 (rak trzustki).*

W grupie pacjentów z rakiem trzustki (N=22): CR zaobserwowano u 1 pacjenta, PR zaobserwowano u 3 pacjentów, ORR wyniósł 18,2% (95%CI: 5,2% – 40,3%), mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 mies. (95% CI: 8,1 mies. – 16,0+ mies.), mediana PFS wyniosła 2,1 mies. (95% CI: 1,9 mies. – 3,4 mies.), a mediana OS wyniosła 4,0 mies. (95% CI: 2,1 mies. – 9,8 mies.).

Spośród 233 pacjentów z MSI-H/dMMR włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pembrolizumabu, do progresji choroby doszło u 160 (68,7%) pacjentów, mediana PFS wyniosła 4,1 mies. (95% CI: 2,4 mies. – 4,9 mies.), natomiast estymowany 12-miesięczny PFS i 24-miesięczny PFS wyniosły kolejno 33,9% i 29,3%. W momencie wykonania analizy statystycznej odnotowano 113 (48,5%) zgonów, mediana OS wyniosła 23,5 mies. (95% CI: 13,5 mies. – nie osiągnięto), natomiast estymowany 12-miesięczny OS i 24-miesięczny OS wyniosły kolejno 60,7% i 48,9%.

Odpowiedź całkowitą (CR) zaobserwowano u 23 (9,9%) pacjentów, natomiast odpowiedź częściową (PR) zaobserwowano u 57 (24,5%) pacjentów (na podstawie niezależnej centralnej oceny radiologicznej).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 34,3% (95% CI: 28,3% - 40,8%). Wśród pacjentów, u których osiągnięto obiektywną odpowiedź na leczenie, mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,1 mies. (zakres: 1,3 mies. – 10,6 mies.), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95% CI: 2,9 mies. – 31,3+ mies.) do czasu wykonania analizy statystycznej.

#### Bezpieczeństwo stosowania

*KEYNOTE-164 (Rak jelita grubego).*

W kohorcie A (N=61) zdarzenia niepożądane (AE) w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 38 (62%) pacjentów, z czego u 10 (16%) pacjentów wystąpiły powiązane z terapią AE (TRAEs) w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE ( $\geq 10\%$ ): bóle stawów i nudności (po 16%), biegunka, astenia i świąd (po 13%) oraz zmęczenie (10%). Najczęstsze TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia: zmęczenie (3%), astenia (2%).

W kohorcie B (N=63) AE w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 44 (70%) pacjentów, z czego u 8 (13%) pacjentów wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE ( $\geq 10\%$ ): zmęczenie i niedoczynność tarczycy (17%), nadczynność tarczycy, bóle stawów i biegunka (11%). W tej kohorcie nie wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia.

KEYNOTE-158 (rak trzustki).

Nie wyodrębniono wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji z rakiem trzustki.

W całej populacji badania TRAEs wystąpiły u 151 (64,8%) pacjentów. Ciężkie TRAEs zaobserwowano u 18 (7,7%) pacjentów, natomiast u 22 (9,4%) pacjentów przerwano leczenie z powodu TRAEs. Najczęstszymi TRAEs (dowolnego stopnia) były: zmęczenie (n=34; 14,6%), świąd (n=30; 12,9%), biegunka (n=28; 12,0%) i astenia (n=25; 10,7%).

TRAEs stopnia 3. do 5. wystąpiły u 34 (14,6%) pacjentów. Najczęstszymi TRAEs stopnia 3. były: wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (n=4; 1,7%) i zapalenie płuc (n=3; 1,3%). TRAEs stopnia 4. zaobserwowano u 3 (1,3%) pacjentów. TRAE stopnia 5. wystąpiło u jednego pacjenta w postaci zapalenia płuc.

#### 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.

#### Konkurencyjność cenowa

W celu porównania kosztów leczenia pembrolizumabu i technologii alternatywnej – niwolumabu zestawiono koszty porównywanych technologii. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie pembrolizumabem generuje wyższe koszty niż terapia niwolumabu (odpowiednio: ██████████ zł (cena na podstawie wniosku MZ), 130,0 tys. zł (cena na podstawie obwieszczenia MZ) vs 96,6 tys. zł (cena na podstawie obwieszczenia MZ).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (populacja z jednoczesnym występowaniem nowotworu trzustki i odbytnicy, przerzutami do wątroby o niewiadomym pochodzeniu i wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta wynoszą ██████████

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

*Rak odbytnicy/jelita grubego.*

*Wytyczne ESMO 2016 wskazują, że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (m.in. inhibitorów PD-1: pembrolizumabu i niwolumabu). Wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu i nie wskazują natomiast badań dla niwolumabu.*

*Rak trzustki*

*Żadne z wytycznych nie wymieniają pembrolizumabu w leczeniu nowotworów trzustki. Polskie wytyczne PPC 2019 i PTOK 2015 oraz ogólnoeuropejskie ESMO 2015 (aktualizacja 2017 i 2019), a także wersja wytycznych dla pacjenta ESMO 2018, wskazują że w przypadku nowotworu trzustki z przerzutami stosuje się chemioterapię, której wybór należy od stanu zdrowia pacjenta. Wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia stosowanych po terapii FOLFIRINOX.*

*Leczenie przerzutowych nowotworów odbytnicy i trzustki jest wskazaniem off-label niwolumabu, w związku z czym ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą tej cząsteczki powyższych wskazań, nie została przedstawiona w ChPL preparatów niwolumabu.*

**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.422.138.2020 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby”, data ukończenia 4 listopada 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merck Sharp & Dohme B.V.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Merck Sharp & Dohme 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:** Merck Sharp & Dohme B.V.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 300/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Reblozyl (luspatercept), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1).*

#### Uzasadnienie

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

*Zespoły mielodysplastyczne są heterogenną grupą nowotworów, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia (pancytopenia) we krwi obwodowej oraz tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową. Częstość zachorowań szacuje się na 4/100 tys. osób/rok. Według polskiego rejestru mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat. Rokowanie zależy od kategorii ryzyka. Mediana czasu przeżycia wynosi od około 6 lat w przypadku małego ryzyka do około 5 mies. w razie dużego ryzyka.*

*Wniosek dotyczy pacjentki chorej na zespół mielodysplastyczny (MDS) z dysplazją jednej linii komórkowej (SLD) i obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RS) – ryzyko niskie. Była ona leczona darbepoetyną w skojarzeniu z G-CSF (ludzki czynnik wzrostu granulocytów). Od kilku lat chora wymaga regularnych przetoczeń KKCZ (średnio 3 jednostki/mies.). Wiąże się to z częstymi hospitalizacjami oraz narastającym ryzykiem powikłań narządowych związanych z przetadowaniem organizmu żelazem. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego u pacjentki zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne.*

*Produkt leczniczy Reblozyl, zgodnie z rejestracją z dnia 25 czerwca 2020 r., jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których*



wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Luspatercept, czynnik promujący dojrzewanie komórek erytroidalnych, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wiąże się z wybranymi ligandami białek z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Luspatercept tłumi sygnalizację Smad2/3 przez wiązanie się ze specyficznymi ligandami endogennymi, co powoduje dojrzewanie komórek erytroidalnych poprzez różnicowanie prekursorów erytroidalnych późnego stadium (normoblastów) w szpiku kostnym.

Skuteczność stosowania luspaterceptu oceniono w ramach badania MEDALIST (Fenaux 2020) – wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Zostali nim objęci pacjenci z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych ( $\geq 2$  jednostki/8 tyg.) z powodu MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę, niespełniający kryteriów kwalifikacyjnych do takiego leczenia lub wykazujący nietolerancję na to leczenie. Wykluczeni z badania byli pacjenci z delecją 5q.

Wyniki w 1-48 tyg. obserwacji wskazują, że niezależność od transfuzji czerwonych krwinek po co najmniej 12 tyg. leczenia uzyskano u 33% pacjentów w grupie LUS oraz 12% w grupie PLC (OR=4,05). Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie. Odpowiedź erytroidalną uzyskano u 59% pacjentów w grupie LUS vs. 17% w grupie PLC. U 54% pacjentów w grupie LUS vs. 21% pacjentów w grupie PLC nastąpiło zmniejszenie transfuzji krwinek czerwonych o 4 jednostki/8 tyg. Średni wzrost poziomu hemoglobiny o  $\geq 1$  g/dl zaobserwowano u 41% pacjentów w grupie LUS vs. 11% w grupie PLC.

W świetle polskich wytycznych PTOK 2020, wobec chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny, lenalidomidu lub luspaterceptu. Z kolei amerykańskie rekomendacje NCCN 2020 przewidują, że w przypadku pacjentów bez zespołu 5q  $\pm$  inne cytogeniczne nieprawidłowości z pierścieniowatymi syderoblastami  $\geq 15\%$  lub  $\geq 5\%$  z mutacją SF3B1, po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF, można zastosować luspatercept. Kolejną opcją, jaką należy rozważyć, jest lenalidomid, azacytydyna lub decytabina.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Przedstawione w ChPL podsumowanie profilu bezpieczeństwa wskazuje, że do bardzo często występujących działań niepożądanych leku Reblozyl należą: zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg moczowych, zawroty głowy, ból głowy, duszność, biegunka, nudności, ból pleców, zmęczenie, osłabienie.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego, można zatem wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt wnioskowanej terapii jest wysoki.

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

Nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Można jednak przypuszczać, że jest to niewielka populacja, jako że zespoły mielodysplastyczne należą do chorób rzadkich.

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

Wytyczne kliniczne wymieniają azacytydynę, decytabinę oraz lenalidomid jako możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Azacytydyna i lenalidomid są aktualnie finansowane w programie lekowym B.84, jednak tylko u pacjentów z izolowaną delecją 5q (jest to też element wskazania rejestracyjnego). Z kolei decytabina jest zarejestrowana przez EMA jedynie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, zaś FDA zarejestrowało ją co prawda w leczeniu MDS, ale tylko u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem. W związku z powyższym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii jest najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

### Główne przesłanki decyzji

Uwzględniając najnowsze wytyczne kliniczne, pozytywną opinię Konsultanta Wojewódzkiego, zgodność wnioskowanego wskazania z rejestracją dokonaną przez EMA oraz dowody wskazujące na skuteczność wnioskowanego leku, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Reblozyl ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### **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.422.139.2020 „Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1)”, data ukończenia 4 listopada 2020 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 82/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe  
bólę głowy

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Emgality (galkanezumab), ampułko-strzykawka à 120 mg we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bólę głowy, pod warunkiem udowodnionego braku skuteczności zastosowania terapii w tym wskazaniu tj. nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina), oraz braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia toksyną botulinową, a także potwierdzenia skuteczności Emgality po 3 miesiącach.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w AWA nr OT.4331.13.2020 Aimovig, liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43 migrena wyniosła od 114 468 do 125 621 w latach 2014-2018.*

*Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych jedyną refundowaną w analizowanym wskazaniu substancją czynną jest amitryptylina.*

*Wytyczne Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy z 2019 r. wskazują, że w profilaktyce migreny przewlekłej zaleca się stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny. W Polsce dostępne są również inne przeciwciała monoklonoalne stosowane w profilaktyce migreny – erenumab (Aimovig) i fremanezumab (Ajovy), które były przedmiotem Agencji w 2020 r. Biorąc pod uwagę powyższe, właściwym dla ocenianej interwencji aktywnym komparatorem, są: amitryptylina oraz kwas walproinowy, topiramát, toksyna botulinowa typu A, a także erenumab i fremanezumab.*



### Dowody naukowe

Przeciwciała monoklonalne stosowane w profilaktyce migreny: erenumab (Aimovig) i fremanezumab (Ajovy), były przedmiotem oceny Agencji w 2020 r. Oceniana interwencja została zarejestrowana przez EMA pod koniec 2018 r.

Galkanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy IgG4, które wiąże się z peptydem związanym z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP), przez co uniemożliwia jego biologiczne działanie. Zwiększone stężenia CGRP we krwi kojarzone są z napadami migreny. Galkanezumab wiąże się z CGRP z wysokim powinowactwem ( $KD = 31 \text{ pM}$ ) i wysoką swoistością (>10 000-krotnie większą w porównaniu z podobnymi peptydami - adrenomeduliną, amyliną, kalcytoniną i intermedyną). Zarówno w badaniu REGAIN, jak i CONQUER dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść galkanezumabu dla pierwszorzędownego punktu końcowego jakim jest średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy.

Wytyczne europejskie EHF 2019 i amerykańskie AHS 2019 zalecają stosowanie przeciwciał monoklonalnych, w tym galkanezumabu, w przypadku zdiagnozowanej migreny przewlekłej oraz nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego, wytyczne AHS 2019 – także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność galkanezumabu w leczeniu migreny przewlekłej ze wskazanymi komparatorami, a także nie odnaleziono porównań pośrednich. Z tego względu należy oprzeć się na metaanalizie sieciowej ICER 2018 (dowodu o najwyższym poziomie wiarygodności) opisanej również w analizach weryfikacyjnych Agencji dotyczących leków Ajovy (nr OT.4331.15.2019) i Aimovig (nr OT.4331.13.2020), w której analizowano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CGRP w leczeniu

### Problem ekonomiczny

Koszt początkowej dawki nasycającej wynosi ok. 3 500 zł [redacted] więcej niż koszt fremanezumabu [redacted] niż koszt erenumabu), natomiast koszt pozostałych dawek podtrzymujących to ok. 1 750 zł miesięcznie [redacted] [redacted] niż koszt fremanezumabu i [redacted] niż koszt erenumabu). Jediną refundowaną w analizowanym wskazaniu substancją czynną jest amitryptylina – koszt czterotygodniowej terapii z perspektywy NFZ wynosi ok. 3 zł, natomiast z perspektywy pacjenta ok. 13 zł. Pozostałe wymieniane przez wytyczne substancje czynne nie są refundowane ze środków publicznych, z perspektywy pacjenta koszt czterotygodniowej terapii topiramatem wynosi ok. 41 zł, natomiast kwasem walproinowym od ok. 12 zł do ok. 37 zł. Nie odnaleziono

cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A, w związku z czym do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. – z perspektywy pacjenta 4-tygodniowy koszt terapii może wynieść od ok. 260 zł do ok. 340 zł, przy czym należy podkreślić, że jest to hurtowy koszt samej toksyny botulinowej A – należy mieć przy tym na względzie, że pacjent ponosi również koszty dodatkowych świadczeń jak koszt iniekcji (podania).

W opinii ekspertów klinicznych liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 30-40 tys. osób. Zgodnie z ChPL Emgality: korzyści leczenia należy ocenić w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Decyzję dotyczącą kontynuacji leczenia należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta. Trzymiesięczny koszt stosowania galkanezumabu wskazanej przez ekspertów populacji pacjentów może wynieść od ok. 210 mln zł do ok. 280 mln zł, natomiast koszt roczny to od ok. 840 mln zł do ok. 1,12 mld zł.

#### Główne argumenty decyzji

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że jest to wskazanie nieprawidłowe, bowiem ani w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (Cephalalgia 2018) ani w żadnej z polskich klasyfikacji bólów głowy (...) takie rozpoznanie nie występuje; najbliższym znaczeniowo rozpoznaniem jest: 1. Migrena jako choroba przewlekła w podziale na epizodyczną 1.1 – bez aury, 1.2 – z aurą i przewlekłą – 1.3 lub Migrena przewlekła – jako oddzielne rozpoznanie kodowane jako 1.3 (opinia prof. dr hab. Wojciecha Kozubskiego). Biorąc pod uwagę opinię ekspertów oraz wskazania w jakich dotychczas AOTMiT oceniała przeciwciała monoklonalne przyjęto, że ocena dotyczy stosowania galkanezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej.

Proponowana terapia jest skuteczna klinicznie. Brak jest jednak bezpośrednich porównań skuteczności wnioskowanej terapii wobec innych przeciwciał monoklonalnych. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt kosztów terapii w odniesieniu do dostępnych komparatorów i wobec tego Rada uważa, że wydawanie zgód na refundację importu Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy powinno być uzależnione od wyczerpania możliwości wszystkich dostępnych terapii tj. nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego, także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A.

*Konieczna jest również ocena korzyści leczenia w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.*

**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.4311.13.2020 „Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy”, data ukończenia 3 listopada 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Novartis Poland sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.*

**Zakres wyłączenia jawności:** *dane objęte oświadczeniem Novartis Poland sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals 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:** *Novartis Poland sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.*



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 301/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku

w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.36 „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną zmianę treści programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M 45).”*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.36 „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” oraz odniesienie się w niniejszej opinii do aspektu oceny populacji pacjentów, jak również zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego w zakresie proponowanych zmian, które obejmują m.in.: zmianę definicji odpowiedzi na leczenie (wydłużenie do  $\pm 1$  miesiąca zakresu czasu definiującego tę odpowiedź), usunięcie z kryteriów wykluczających utrzymywania się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby (wyrażonej wartością BASDAI < 3 lub ASDAS < 1,3), usunięcia niektórych ograniczeń dotyczących czasu leczenia w programie (pkt. 6), zmian w zakresie dawkowania, polegającej na możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii, a także niewielkich zmian w zakresie czasu monitorowania terapii. Proponowane zmiany w programie lekowym B.36 są tożsame ze zmianami proponowanymi przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne w innych programach lekowych w reumatologii, tj. B.33, B.35 i B.82.*



### Dowody naukowe

Zgodnie z opinią ekspertów proponowane zmiany mają na celu umożliwienie leczenia pacjentów w Polsce zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i rekomendacjami towarzystw naukowych, w tym ASAS/EULAR wskazującymi, że częstotliwość monitorowania należy ustalać indywidualnie, w zależności od sytuacji klinicznej. Są one niezbędne do zapewnienia pacjentom skutecznego i bezpiecznego leczenia.

### Problem ekonomiczny

Zaproponowane zmiany nie odnoszą się do kryteriów kwalifikacji do programu, nie wpłyną zatem na wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.36 i tym samym, w tym zakresie na istotny wzrost kosztów po stronie płatnika publicznego. Likwidacja przerw w leczeniu u części chorych może mieć pewien wpływ na zwiększenie kosztów realizacji programu w długim okresie, ale zdaniem ekspertów, możliwość dostosowywania dawkowania do aktywności choroby może ten wzrost niwelować.

### Główne argumenty decyzji

Proponowane zmiany w programie lekowym B.36 są tożsame ze zmianami proponowanymi przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne w innych programach lekowych w reumatologii, tj. B.33, B.35 i B.82 oraz rekomendacjami ASAS/EULAR wskazującymi, że częstotliwość monitorowania należy ustalać indywidualnie. Zmiany najprawdopodobniej nie wpłyną na wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.36 ani na istotny wzrost kosztów po stronie płatnika publicznego.

### **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.4320.38.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: »Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)«”, data ukończenia 5 listopada 2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 302/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku

w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)(ICD-10 L 40.5, M07.1, M 07.2, M 07.3)”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)(ICD-10 L 40.5, M07.1, M 07.2, M 07.3)”.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Częstość występowania łuszczycy w populacji wynosi około 2%. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczycyca plackowata, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszczycę plackowatą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). Łuszczycowe zapalenie stawów w postaci obwodowej dotyka równie często kobiet i mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa (postać osiowa) występuje 3 razy częściej u mężczyzn między 20. a 50. r.ż. Łuszczycowe zapalenie stawów ma 3 postaci: łagodną, umiarkowaną i ciężką; może występować jako postać aktywna i nieaktywna.*

*Najważniejsze leki stosowane w ŁZS to: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (podawane głównie do zajętego stawu), leki modyfikujące działanie układu odpornościowego (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, leflunomid), leki biologiczne (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), których zastosowanie jest obecnie ograniczone do ciężkiej postaci choroby, odpornej na inne leki. Problem dotyczy poszerzenia populacji i uaktualnienia oraz racjonalizacji zapisów programu B.35.*

##### Dowody naukowe

*Zakres zlecenia ograniczono do analizy wytycznych praktyki klinicznej oraz charakterystyk produktów leczniczych finansowanych w analizowanych programach lekowych.*





1. *Proponuje się poszerzenie kryteriów kwalifikacji, wynikających ze zmiany definicji aktywnej i ciężkiej postaci choroby w postaci obwodowej ŁZS wg kryteriów PsARC:*
  - a. *zmiana wymaganej łącznej liczby obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgnistych z co najmniej 5 na co najmniej 3;*
  - b. *zmiana wymaganej łącznej liczby tkliwych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgnistych z co najmniej 5 na co najmniej 3; wg DAS 28: zmiana wartości: z większa niż 5,1 na większa niż 3,2; wg DAS: zmiana wartości: z większa niż 3,7 na większa niż 2,4; Dodatkowo, proponowane zapisy umożliwiają kwalifikację pacjentów z zajęta mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgnistych u pacjentów z aktywną postacią ŁZS -aktualne zapisy dopuszczają kwalifikację tej grupy chorych jeśli zajęte były co najmniej 3 stawy lub przyczepy ścięgniste przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów (określonych w pkt 1 ppkt 4.)*

*Zmiany są zasadne, gdyż zmiany skórne, skłoniły wcześniej do zmniejszenia liczby zajętych stawów lub przyczepów ścięgnistych do 3, w programie B.37. Wszyscy konsultanci akceptują proponowane zmiany. Zgodnie z rekomendacjami EULAR 2015, aktywna choroba definiowana jest jako obecność  $\geq 1$  tkliwego i obrzękniętego stawu, tkliwego przyczepu ścięgnistego, zapalenia palców i/lub zapalnego bólu pleców;*

2. *Zmiana definicji nieskuteczności leczenia w postaci obwodowej ŁZS, tj. zastąpienie wymaganego czasu stosowania leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, z których każdy był stosowany: zmiana z przez co najmniej 4 miesiące na przez co najmniej 3 miesiące.*

*Zmiana zasadna, zgodna z europejskimi wytycznymi (EULAR 2019) i polskich wytycznych (Tłustochowicz 2016) oraz opiniami ekspertów.*

3. *Kryteria wyłączenia z programu polegać mają na usunięciu punktu dotyczącego utrzymywania się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby dla postaci obwodowej oraz dla postaci osiowej, przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub tofacytynibu.*

*Nie wypowiedają się na ten temat zalecenia EULAR, ale za uznaniem zmiany za zasadną przemawiają zalecenia polskie i opinie konsultantów.*

4. *Zmiana warunków czasu leczenia w programie lekowym:*

- a. *zniesienie ograniczenia czasowego terapii przy pierwszym podaniu leku biologicznego lub tofacytynibu –dotychczas czas leczenia wynosi maksymalnie 18 miesięcy;*
- b. *usunięcie punktu dotyczącego czasu ponownego leczenia w przypadku nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni;*

- c. dodanie „(±1 miesiąc)” do zapisu: dalsze leczenie w programie nie jest możliwe bez uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (±1 miesiąc) terapii w ramach programu.

Za słuszością zmiany przemawiają stanowisko PTR i opinie ekspertów. Zalecenia EULAR nie odnoszą się bezpośrednio do określonego czasu leczenia, ale wg wytycznych, leczenie powinno mieć na celu osiągnięcie remisji lub zmniejszenie aktywności choroby, poprzez regularne monitorowanie. Ocena poprawy stanu zdrowia po zastosowanym leczeniu następuje w 3 miesiącu, a ocena osiągnięcia zakładanego celu terapii w 6 miesiącu leczenia.

#### Problem ekonomiczny

Eksperci przewidują 15% wzrost liczby pacjentów, związany ze zmianami w PL B.35, co zwiększy liczbę leczonych chorych do 412. Wydatki na jednego pacjenta wyniosą 14 181 zł. Całkowite dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 5 842 572 zł.

Ograniczeniem powyżej przedstawionych obliczeń jest niepewność co do przyszłych udziałów rynkowych substancji czynnych stosowanych w programie lekowym w kolejnych latach ze względu na dynamiczny wzrost udziałów sekukinumabu, obserwowany w latach 2018–2019.

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów, jedynie zmiana definicji aktywnej i ciężkiej postaci choroby (wg kryteriów PsARC i DAS28/DAS) może wpłynąć na wzrost populacji docelowej o 10-15%. W przypadku zmiany znoszącej ograniczenie czasu leczenia w programie, eksperci wskazali, że aktualnie w programie B.35 istnieje możliwość bezterminowego leczenia, jeżeli zaostrzenie choroby występuje poniżej 12 tygodni po okresie 18 miesięcznego leczenia. Zapisy te dotyczą większości leczonych pacjentów. Pozostałe zaproponowane zmiany w programie lekowym B.35 zdaniem ekspertów nie wpłyną na wzrost populacji docelowej. Dodatkowo, można przewidywać ciągłe spadki kosztów stosowanych leków, co ograniczy potencjalny wzrost kosztów płatnika.

#### Główne argumenty decyzji

Proponowane zmiany są zgodne z wytycznymi EULAR, stanowiskiem PTR oraz opiniami ekspertów.

#### **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.4320.37.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego B.35 » Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)(ICD-10 L 40.5, M07.1, M 07.2, M 07.3)«, data ukończenia 5 listopada 2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 303/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku

o projekcie programu „Działania wspierająco-pielęgnacyjne dla osób objętych opieką paliatywną w latach 2021-2025” (miasto Nysa)

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Działania wspierająco-pielęgnacyjne dla osób objętych opieką paliatywną w latach 2021-2025” (miasto Nysa), pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady oraz zawartych w raporcie AOTMiT.*

#### Uzasadnienie

*Przedmiotem oceny jest projekt PPZ zaplanowany do realizacji przez Miasto Nysa w zakresie opieki paliatywnej, w ramach którego zaplanowano świadczenia opieki paliatywno-hospicyjnej dla osób, które zakończyły leczenie szpitalne lub intensywne leczenie zachowawcze, konsultację psychologiczną dla opiekunów/rodzin chorych oraz akcję informacyjną. Planowane koszty całkowite programu zostały określone na 250 000 zł.*

*Oceniany projekt dotyczy ważnego obszaru opieki nad chorym i umierającym pozwalającego godnie przeżywać ostatni okres życia. Wpisuje się w następujące priorytety Ministra Zdrowia: „zwiększenie koordynacji opieki nad pacjentami starszymi, niepełnosprawnymi oraz niesamodzielnymi”, „poprawa jakości leczenia bólu oraz monitorowania skuteczności tego leczenia”, „rehabilitację” wymienionych w Rozporządzeniu MZ z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).*

*Wiele z planowanych interwencji znajduje się w zakresie świadczeń gwarantowanych (leczenie farmakologiczne, leczenie bólu i innych objawów somatycznych, opieka psychologiczna nad świadczeniobiorcą i jego rodziną, rehabilitacja oraz bezpłatne wypożyczanie wyrobów medycznych), ale, jak wskazują eksperci kliniczni, finansowanie opieki paliatywnej przez NFZ jest wysoce niewystarczające i nie pozwala objąć wszystkich potrzebujących opieką o właściwej jakości usług. Dlatego zasadnym jest wsparcie finansowe dla tego obszaru ze strony jednostek samorządu terytorialnego.*

*Przewidziane interwencje poprawiające dostęp do opieki paliatywnej są zgodne z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów, którzy podkreślają m. in., że zapewnienie właściwej opieki w miejscu zamieszkania wydatnie zmniejsza*



*liczbę hospitalizacji chorych i interwencji pogotowania ratunkowego, w niektórych wypadkach nie tylko poprawia jakość życia, ale może powodować również jego wydłużenie, a także zabezpiecza prawidłowe funkcjonowanie osób bliskich chorym i umierającym.*

*Dotychczasowe samorządowe programy polityki zdrowotnej z zakresu opieki paliatywno-hospicyjnej były opiniowane pozytywnie przez Radę Przejrzystości i Prezesa AOTMiT.*

**Uwagi Rady:**

*W trosce o prawidłową realizację programu Autorzy powinni uwzględnić uwagi zawarte w raporcie AOTMiT dotyczące celów szczegółowych i ewaluacji.*

*Należy również podjąć wysiłek oszacowania populacji docelowej i kosztów jednostkowych oraz wdrożyć ocenę jakości świadczeń udzielanych w programie, wykorzystując w tym celu dostępne narzędzia.*

**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.441.114.2020 „Działania wspierająco-pielęgnacyjne dla osób objętych opieką paliatywną w latach 2021-2025”, data ukończenia listopad 2020 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Opieka długoterminowa oraz paliatywno-hospicyjna – wspólne podstawy oceny” z lutego 2013 r. i raportu AOTMiT nr OT.441.274.2016.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 304/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku

o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania ryzyka chorób układu krążenia w populacji mieszkańców Imielina w grupie wiekowej 40 lat i powyżej na lata 2021-2026”

*Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania ryzyka chorób układu krążenia w populacji mieszkańców Imielina w grupie wiekowej 40 lat i powyżej na lata 2021-2026”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMIT.*

#### Uzasadnienie

*Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej, zaplanowany do realizacji przez miasto Imielin, dotyczący profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób naczyniowych. Głównym założeniem programu jest „zmniejszenie śmiertelności z powodu chorób układu krążenia poprzez zastosowanie wczesnej diagnostyki i profilaktyki, identyfikację i kontrolę czynników ryzyka oraz uświadomienie potrzeby leczenia u osób z nierozpoznaną dotychczas chorobą; zwiększenie świadomości zdrowotnej w zakresie możliwości zapobiegania i wczesnego wykrywania, zmniejszenie liczby zachorowań, poprawa zdrowia i związanej z nim jakości życia”. Program zakłada przeprowadzenie kampanii informacyjnej i edukacyjnej, badań laboratoryjnych, wywiadu oraz oceny ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w przyszłości. Program ma być realizowany w latach 2021-2026.*

*Zdaniem ekspertów, programy przesiewowe w kierunku chorób układu krążenia skierowane powinny być do populacji ogólnej w średnim wieku, w której najczęściej mają swój początek choroby cywilizacyjne; np. objęcie interwencją mężczyzn w przedziale wiekowym 40-55 lat, a kobiet 50-65 lat. Również wytyczne European Society of Cardiology, NICE, National Vascular Disease Prevention Alliance, ACC/AHA oraz CDC/AHA wskazują na zasadność prowadzenia oceny ryzyka sercowo naczyniowego i korzystania z modeli predykcyjnych do stratyfikacji ww. ryzyka. Nie zaleca się rutynowego oznaczania biomarkerów krążących lub wydalanych z moczem w celu poprawy stratyfikacji ryzyka.*



*Osoby z grupy wysokiego ryzyka powinny być objęte priorytetowo intensywnym poradnictwem. Jednocześnie, pewnym ograniczeniem zasadności realizacji podobnych programów jest to, że dowody naukowe nie wskazują by systematyczna ocena ryzyka w kierunku chorób sercowo-naczyniowych miała statystycznie istotny efekt w odniesieniu do klinicznych punktów końcowych takich jak śmiertelność.*

*Proponowane w programie interwencje znajdują wsparcie w odnalezionych rekomendacjach klinicznych. W ramach konsultacji lekarskiej projektowanej w programie zaplanowano też przeprowadzenie działań edukacyjnych skierowanych indywidualnie do każdego uczestnika programu, nie wskazano jednak szczegółów ww. interwencji co wymaga uzupełnienia. Etapy realizacji programu oraz warunki dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych zostały opisane w sposób zdawkowy, co również wymaga uzupełnienia. Zdaniem Rady zasadne jest również uzupełnienie panelu badań laboratoryjnych o stężenie kreatyniny.*

*W projekcie programu przedstawiono koszt jednostkowy oszacowany na 25 zł na osobę. Planowane koszty całkowite w pierwszym roku realizacji programu to 10000 zł. Rada zwraca uwagę na to, że przedstawione przez wnioskodawcę koszty w relacji do kosztów badań laboratoryjnych, konsultacji lekarskich i kosztów pobrania materiału do badań biochemicznych wydają się zaniżone w porównaniu do cen rynkowych. Pozostałe szczegółowe uwagi, które należy uwzględnić przed realizacją programu, zawiera raport AOTMiT.*

#### **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.441.116.2020 „Program polityki zdrowotnej w zakresie wczesnego wykrywania ryzyka chorób układu krążenia w populacji mieszkańców Imielina w grupie wiekowej 40 lat i powyżej na lata 2021-2026”, data ukończenia listopad 2020 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy z zakresu profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych – wspólne podstawy oceny”, luty 2013 r. i raportu nr OT.440.8.2017 dot. programu polityki zdrowotnej pn. „Ogólnopolski program profilaktyki w zakresie miażdżycy tętnic i chorób serca poprzez edukację osób z podwyższonymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (KORDIAN)”.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 305/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mitoxantronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną mitoxantronum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.*

#### Uzasadnienie

*Stosowanie mitoxantronum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, było już przedmiotem oceny Rady Przejrzystości w 2017r. z wynikiem pozytywnym.*

*Obecnie, odnaleziono jedno pierwotne badanie kliniczne, porównujące mitoxantronum z idarubicyną w leczeniu na etapie indukcji (Parker 2019), które stanowi kolejne etapy badania klinicznego ALLR3 (i analizy punktu pierwszorzędowego – ewaluacji MRD), które było przedstawione w opinii z 2017r. Publikacja Parker 2019 zawiera wyniki dla mitoksantronu dla liczniejszej populacji i dłuższego okresu obserwacji niż były opisane we wcześniejszej analizie w zakresie punktów przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego.*

*Nie odnaleziono jednak żadnych badań oceniających skuteczność praktyczną, jak również badanie Parker 2019 opisywało głównie wyniki z dalszych etapów leczenia niż indukcyjne (w ramach którego stosowano mitoksantron lub idarubicynę), w grupach stratyfikowanych pod względem poziomu MRD po leczeniu indukcyjnym.*

*W ramach badania klinicznego ALLR3 zarówno w publikacji Parker 2010, jak i w Parker 2019 wyniki są zgodne pod względem PFS, w obu artykułach wskazano istotną statystycznie przewagę mitoksantron nad idarubicyną. W zakresie OS również mitoksantron miał przewagę nad idarubicyną jednak w tyko w Parker 2010 osiągnięto istotność statystyczną.*



*Również, 2 rekomendacje kliniczne opublikowane od 2017 roku: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku (PTOK) oraz National Comprehensive Cancer Network z 2020 roku (NCCN) przewidują mitoksantron jako składową niektórych schematów, będących wymienianymi jako opcje leczenia nawrotowej / odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej.*

**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.4321.2.2020 „Mitoksantron we wskazaniu: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci”, data ukończenia 5 listopada 2020 r.