



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.57.2020.LAn

Protokół nr 54/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 21 grudnia 2020 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:08.

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

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

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Anetta Undas
2. Barbara Jaworska-Łuczak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Nubeqa (darolutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.



3. Przygotowanie opinii w sprawie efektywności u świadczeniobiorców w wieku powyżej 75. roku życia produktów leczniczych z poniższych grup limitowych:
 - 1) 10.0, Leki przeciwbiegunkowe – loperamid,
 - 2) 111.2, Leki przeciwprątkowe - produkty złożone - izoniazyd z ryfampicyną,
 - 3) 115.2, Leki przeciwwirusowe - acyklowir - postaci do stosowania doustnego,
 - 4) 127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroksyprogesteron do podawania pozajelitowego,
 - 5) 167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – biperiden,
 - 6) 62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny – bromokryptyna,
 - 7) 191.0, Leki stosowane w leczeniu stwardnienia zanikowego-bocznego – riluzol,
 - 8) 31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna,
 - 9) 32.1, Leki stosowane doraźnie w nagłych przypadkach anafilaksji - leki adrenergiczne i dopaminergiczne - epinefryna - do podawania pozajelitowego,
 - 10) 18.1, Witamina D i jej analogi – alfakalcydol,
 - 11) 18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalcyferol i kalcyfediol,
 - 12) 27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy,
 - 13) 68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami,
 - 14) 68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami,
 - 15) 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne,
 - 16) 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne,
 - 17) 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus,
 - 18) 25.0, Witamina K i inne leki hemostatyczne – fytomenadion,
 - 19) 73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny – danazol,
 - 20) 100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postaci płynne,
 - 21) 79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu – oktreotydy.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuximab) we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) - terapia skojarzona z enkorafenibem.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Riximyo (rituximabum) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzożnej (nodal MZL) (ICD-10: C85.7).

9. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne netupitantum + palonosetronum we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracykliny i cyklofosfamid - profilaktyka.
10. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego pn. „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych wśród mieszkańców Lublina w wieku 65+”.
11. Podjęcie uchwały w sprawie zmian w Regulaminie Rady.
12. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada jednogłośnie zatwierdziła proponowany porządek obrad.

Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie leków Opdivo i Imbruvica, w związku z czym Rada jednogłośnie podjęła decyzję o wyłączeniu go z głosowania nad uchwałami z pkt 4. i 8. porządku obrad. Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w zakresie leku Opdivo, a Rada jednogłośnie podjęła decyzję o wyłączeniu go z głosowania w pkt 4. porządku obrad. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił prezentację o leku Nubeqa (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Głos zabrał Tomasz Pasierski, a propozycję stanowiska przedstawił Rafał Niżankowski.

Głos w dyskusji, w trakcie której doprecyzowano treść uchwały, zabrali: Michał Myśliwiec, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński i Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 14 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (16 osób obecnych; Artur Zaczyński nie brał udziału w głosowaniu, z uwagi na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Propozycje zapisów uchwały w zakresie poszczególnych problemów zdrowotnych przedstawili: Dorota Kilańska, Anna Cieślik, Maciej Karaszewski, Dariusz Jarnutowski, Janusz Szyndler, Piotr Szymański, Anna Gręziak, Tomasz Młynarski, Jakub Pawlikowski, Rafał Suwiński, Tomasz Pasierski, Tomasz Romańczyk, Adam Maciejczyk i Artur Zaczyński.

Głos w dyskusji, w ramach której doprecyzowano treść uchwały, zabrali: Rafał Niżankowski, Tomasz Romańczyk, Rafał Suwiński, Dorota Kilańska, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler, Dariusz Jarnutowski, Anna Gręziak, Tomasz Pasierski, Jakub Pawlikowski, Maciej Karaszewski i Artur Zaczyński.

Następnie, Rada omówiła znaczenie poszczególnych jednostek chorobowych w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów (kategoria A) i podzieliła rozpatrywane problemy zdrowotne na 4 grupy: o znaczeniu bardzo wysokim, wysokim i umiarkowanym, a także grupę, która nie jest zalecana. Rada omówiła skuteczność i bezpieczeństwo oraz siłę zaleceń dotyczących stosowania leków z opiniowanych grup limitowych (kategoria B) oraz dostępność dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii (kategoria C). Dla leków w każdej z ww. kategorii Rada przyznała wartości punktowe.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 15 głosami „za” (16 osób obecnych; w głosowaniu nie brał udziału Janusz Szyndler, z uwagi na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Rada zdecydowała o zmianie kolejności omawiania tematów i przejściu do opiniowania zmian w Regulaminie Rady.

Ad. 11. Rada omówiła proponowane zmiany w Regulaminie, a następnie, w wyniku głosowania, 14 głosami „za” (16 osób obecnych; w głosowaniu nie brali udziału Jakub Pawlikowski i Tomasz Romańczyk, z uwagi na chwilową nieobecność na posiedzeniu), przyjęła nowy Regulamin.

Ad 4. Michał Myśliwiec przedstawił propozycję opinii dot. leku Opdivo (RDTL) we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 14 głosami „za” (16 osób obecnych; w głosowaniu nie brali udziału Rafał Suwiński i Tomasz Romańczyk, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował informacje o leku Lynparza (RDTL) we wskazaniu dot. raka piersi, a propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 14 głosami „za” (16 osób obecnych; w głosowaniu nie brały udziału 2 osoby, z uwagi na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji przedstawił dane o leku Erbitux (RDTL) we wskazaniu: rak odbytnicy, a propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk.

Rada doprecyzowała treść opinii, w czym uczestniczyli: Rafał Suwiński, Adam Maciejczyk i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (16 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Riximyo (RDTL) we wskazaniu: zakrzepowa płamica małopłytkowa, po czym propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (16 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Propozycję opinii dot. leku Imbruvica (RDTL) we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej przedstawił Dariusz Jarnutowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 15 głosami „za” (16 osób obecnych; w głosowaniu nie brał udziału Tomasz Romańczyk, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Posiedzenie opuścił Adam Maciejczyk.

Ad 9. Propozycję opinii w sprawie leków zawierających substancje czynne netupitantum + palonosetronum we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią przedstawił Tomasz Pasierski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (15 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. programu polityki zdrowotnej miasta Lublin w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych.

Głos we wstępnej dyskusji zabrali: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler, Michał Myśliwiec i Dorota Kilańska, a propozycję opinii przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dalszej dyskusji Rady uczestniczyli: Janusz Szyndler, Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski i Jakub Pawlikowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 14 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (15 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 12. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 15:20.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 97/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny leku Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid), tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabletek, kod EAN: 05908229303337, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości stoi na stanowisku, iż warunkiem objęcia darolutamidu refundacją jest zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka, powodującego kilkudziesięciu procentową obniżkę ceny leku.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego. Konkurencyjnie hamuje wiązanie androgenów z receptorem, translokację kompleksu receptora do jądra komórkowego i zależną od receptora transkrypcję. Leczenie inhibitorem receptora androgenowego zmniejsza proliferację komórek raka prostaty, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe. W marcu b.r. EMA zarejestrowała darolutamid. Proponowane do refundacji wskazanie to leczenie dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, bez przerzutów, ale z dużym ryzykiem ich wystąpienia.

W programie lekowym B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” są obecnie dostępne dwa leki o mechanizmie działania analogicznym do wnioskowanego leku - octan abirateronu i enzalutamid. Zarejestrowany jest też kolejny lek z grupy lutamidów - Erleada (apalutmid), który ubiega się o refundację w ramach tego samego programu lekowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację to typ nowotworu, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy (t.j. <50 ng/ml lub 1,7 nmol/l) łączy się z progresją choroby potwierdzoną



- wzrostem PSA – trzy następujące po sobie zwyżki stężenia PSA w min 1-tyg. odstępach czasu, przy czym dwa stężenia PSA o co najmniej 50% przewyższające nadir (wartość wyjściową), przy czym PSA >2 ng/ml, lub
- badaniem obrazowym – pojawienie się co najmniej dwóch zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów z wysokim ryzykiem przerzutów opisuje się jako brak dowodów na obecność przerzutów, utrzymywany kastracyjny poziom testosteronu oraz czas podwojenia PSA wynoszący poniżej 10 miesięcy.

Dowody naukowe

Złotym standardem leczenia nieprzerzutowego hormonowrażliwego, zaawansowanego raka prostaty jest terapia deprywacji androgenowej (ADT), w postaci zabiegu orchidektomii lub farmakoterapii agonistami/antagonistami gonadoliberyny. W Polsce obie formy leczenia są finansowane ze środków publicznych. Spośród leków z grupy agonistów/analogów gonadolibertyny refundowane są: goserelina, leuprorelina i tryptorelina. Ponadto w niektórych przypadkach, dla obniżenia stężenia testosteronu stosowany jest antagonist gonadoliberyny – degarelik – również finansowany ze środków publicznych.

Każdy z trzech dostępnych lutamidów oceniany był u pacjentów z opornym na kastrację rakiem stercza względem placebo w kontrolowanej próbie klinicznej z randomizacją. W badaniu ARAMIS – oceniano darolutamid, w PROSPER – enzalutamid, a w SPARNTAN – apalutamid. We wszystkich trzech próbach zarówno grupa eksperymentalna jak i kontrolna brały terapię deprywacyjną (ADT). Zestawienie wyników z trzech powyższych prób klinicznych wykazało znamienne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od przerzutów w grupach stosujących deprywację i darolutamid, apalutamid bądź enzalutamid w porównaniu do grup otrzymujących deprywację i placebo. W analizie ostatecznej dla przeżycia całkowitego (OS) również wykazano znamienne statystycznie dłuższe przeżycie w grupach stosujących darolutamid, apalutamid oraz enzalutamid względem placebo. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniach, terapie darolutamid+ADT, apalutamid+ADT oraz enzalutamid+ADT wykazują znamienne statystycznie różnicę względem placebo+ADT, na korzyść lutamidów.

Wszystkie opublikowane ostatnio wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u chorych z opornym na kastrację raka stercza bez przerzutów enzalutamidu, apalutamidu bądź darolutamidu w skojarzeniu z terapią deprywacyjną.

Problem ekonomiczny

Zaproponowana cena leku jest bardzo wysoka a uwzględnienie jej w analizie ekonomicznej z wiarygodnym horyzontem czasowym, tj. odpowiadającym posiadanym danym z badań klinicznych wykazuje bardzo wysoki koszt QALY.

Jednak wobec faktu, iż w programie lekowym B.56 jest już enzalutamid, który ma analogiczny do darolutamidu i mechanizm działania i efektywność kliniczną objęcie obu tych leków wspólną grupą limitową wywoła konkurencję cenową i spadek kosztów terapii. Mechanizm ten zwiększyłoby dodanie kolejnego konkurenta enzalutamidu - apalutamidu.

Główne argumenty decyzji

Lek jest skuteczny w wydłużaniu czasu do wystąpienia przerzutów, w porównaniu do placebo, ale jest bardzo drogi.

W przypadku leczenia chorych bez przerzutów wspólna grup limitowa powinna obejmować dostępne lutamidy dostępne w tym wskazaniu.

Uwaga Rady

Rada zwraca uwagę, iż poza enzalutamidem i darolutamidem w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” powinny się znaleźć inne leki o zbliżonym mechanizmie i potwierdzonej skuteczności działania.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.42.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nubeqą (darolutamid) w ramach programu lekowego: »Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)«, data ukończenia: 10 grudnia 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 342/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie efektywności oraz przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia

Odnosząc się do zlecenia Ministra Zdrowia przekazanego pismami wymienionymi w „Przedmiocie zlecenia” poniżej, Rada przedstawia dane do rankingu – dotyczące produktów leczniczych, w populacji osób powyżej 75 roku życia, wymienionych w tabeli poniżej.

Problem zdrowotny	Nr grupy limitowej	Substancja czynna	Produktu lecznicze	Punktacja ostateczna		
				A	B	C
Biegunka	10.0	Loperamidi hydrochloridum	Loperamid WZF, tabl., 2 mg 30 szt.	0,70	0,90	0,01
Gruźlica	111.2	Rifampicinum + Isoniazidum	Rifamazid, kaps. twarde, 150 + 100 mg 100 szt.	0,90	0,90	0,01
			Rifamazid, kaps. twarde, 300 + 150 mg 100 szt.	0,90	0,90	0,01
Zakażenie wirusem opryszczki	115.2	Aciclovirum	Hascovir, tabl., 200 mg 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	0,50	0,90	0,01
			Hascovir, tabl., 400 mg 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	0,50	0,90	0,01
			Heviran, tabl. powl., 200 mg 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	0,50	0,90	0,01
			Heviran, tabl. powl., 400 mg 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	0,50	0,90	0,01
Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca	115.2	Aciclovirum	Hascovir, tabl., 800 mg 30 szt.	0,70	0,90	0,02
			Heviran, tabl. powl., 800 mg 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	0,70	0,90	0,02
Rak piersi i rak trzonu macicy	127.2	Medroxyprogesteronum	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml 1 fiol.po 3,3 ml	0,90	0,50	0,09
Choroba i zespół Parkinsona	62.0	Bromocriptinum	Bromergon, tabl., 2.5 mg 30 szt.	0,90	0,30	0,01
			Bromocorn, tabl., 2.5 mg 30 szt.	0,90	0,30	0,01
	167.0	Biperideni hydrochloridum	Akineton, tabl., 2 mg 50 szt.	0,90	0,30	0,01
			Akineton, tabl., 2 mg 50 szt.	0,90	0,30	0,01
		Biperidenum	Akineton, tabl., 2 mg 50 szt.	0,90	0,30	0,01
			Akineton, tabl., 2 mg 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	0,90	0,30	0,01
Akineton SR 4 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg 30 szt.	0,90	0,30	0,01			
Stwardnienie zanikowe boczne	191.0	Riluzolum	Riluzol PMCS, tabl., 50 mg 56 tabl.	0,70	0,70	0,01
Przewlekła niewydolność serca	31.sty	Ivabradinum	Bixebra, tabl. powl., 5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Bixebra, tabl., 5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Bixebra, tabl. powl., 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01



			Bixebra, tabl. powl., 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Bixebra, tabl., 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivab, tabl. powl., 5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivab, tabl. powl., 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivabradine Anpharm, tabl. powl., 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivabradine Aurovitas, tabletki powlekane, 5 mg 56 tabl.	0,90	0,70	0,01
			Ivabradine Genoptim, tabletki powlekane, 5 mg 56 tabl.	0,90	0,70	0,01
			Ivabradine Genoptim, tabletki powlekane, 7.5 mg 56 tabl.	0,90	0,70	0,01
			Ivabradine Mylan, tabl. powl., 5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivabradine Mylan, tabl. powl., 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivabradine Zentiva, tabl. powl., 5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivabradine Zentiva, tabl. powl., 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivares, tabl. powl., 5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivares, tabl. powl., 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivohart, tabletki powlekane, 5 mg 112 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivohart, tabletki powlekane, 5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivohart, tabletki powlekane, 7.5 mg 112 szt.	0,90	0,70	0,01
			Ivohart, tabletki powlekane, 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Raenom, tabl. powl., 5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
			Raenom, tabl. powl., 7.5 mg 56 szt.	0,90	0,70	0,01
Anafilaksja	32.1	Adrenalinum	Adrenalina WZF, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/0,3 ml 1 amp.-strz.po 1 ml	0,70	0,90	0,01
Przewlekła niewydolność nerek	18.1	Alfacalcidolum	Alfadiol, kaps. miękkie, 0.25 µg 100 szt. (2 blist.po 50 szt.)	0,90	0,90	0,01
			Alfadiol, kaps. miękkie, 1 µg 100 szt. (2 blist.po 50 szt.)	0,90	0,90	0,01
	18.2	Colecalciferolum	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml 10 ml	0,90	0,90	0,01
	27.0	Acidum folicum	Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg 30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	0,90	0,70	0,01
Acidum folicum Richter, tabl., 5 mg 30 szt. (1 blist.po 30 szt.)			0,90	0,70	0,01	
Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w celu leczenia objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie	68.1	Estradiolum	Climara-50, system transdermalny, 50 µg/24h 4 szt.	0,00	0,00	0,01
			Divigel 0,1%, żel, 0.5 mg/0,5 g 28 szt.	0,00	0,00	0,02
			Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g 28 szt.	0,00	0,00	0,01
			Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g 28 szt.	0,00	0,00	0,01
			Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h 6 szt.	0,00	0,00	0,02
			Oesclim 50, system transdermalny, 50 µg/24h 6 szt.	0,00	0,00	0,01
			System 50, system transdermalny, 3.2 mg 6 szt.	0,00	0,00	0,01
	Estradiolum + Norethisteroni acetatas	System Conti, system transdermalny, plaster, 3,2+11,2 mg 8 szt.	0,00	0,00	0,01	
		System Sequi, system transdermalny, plaster, 3,2; 3,2+11,2 mg 8 szt. (4 plastry System 50 + 4 plastry System Conti)	0,00	0,00	0,01	
	68.2	Estradiolum	Estrofem, tabl. powl., 2 mg 28 tabl.	0,00	0,00	0,01
Estrofem mite, tabl. powl., 1 mg 28 tabl.			0,00	0,00	0,01	

		Estradiolum + Drospirenonum	Angeliq, tabl. powl., 1+2 mg 28 szt. (1 blist.po 28 szt.)	0,00	0,00	0,02
		Estradiolum + Dydrogesteronum	Femoston conti, tabl. powl., 1+5 mg 28 szt.	0,00	0,00	0,01
		Estradiolum + Medroxyprogesteronum	Divina, tabl., 2 mg, 2+10 mg 21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	0,00	0,00	0,01
		Estradiolum + Norethisteronum	Activelle, tabl. powl., 1+0,5 mg 28 tabl.	0,00	0,00	0,01
			Cliovella 1 mg / 0,5 mg tabletki, tabl., 1+0,5 mg 28 szt. (1 blist.po 28 szt.)	0,00	0,00	0,01
			Kliogest, tabl. powl., 2+1 mg 28 tabl.	0,00	0,00	0,01
		Estradiolum + Norgestrelum	Cyclo-Progynova, tabl. powl., 2;2+0,5 mg 21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	0,00	0,00	0,01
Stan po przeszczepieniu nerki	134.0	Acidum mycophenolicum	Marelim, tabletki dojelitowe, 180 mg 120 tabl.	0,90	0,90	0,03
			Marelim, tabletki dojelitowe, 360 mg 120 tabl.	0,90	0,90	0,03
		Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml 110 g (175 ml)	0,90	0,90	0,99
			CellCept, kaps. twarde, 250 mg 100 szt.	0,90	0,90	0,07
			CellCept, tabl., 500 mg 50 szt.	0,90	0,90	0,07
			Mycofit, kaps. twarde, 250 mg 100 szt.	0,90	0,90	0,01
			Mycofit, tabl. powl., 500 mg 50 szt.	0,90	0,90	0,01
			Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg 100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	0,90	0,90	0,02
			Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	0,90	0,90	0,02
			Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg 100 szt.	0,90	0,90	0,01
			Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg 50 szt.	0,90	0,90	0,01
			Myfenax, kaps. twarde, 250 mg 100 kaps.	0,90	0,90	0,01
		Myfenax, tabl. powl., 500 mg 50 tabl.	0,90	0,90	0,01	
		137.1	Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg 50 szt.	0,90	0,90
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg 50 szt.			0,90	0,90	0,01
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg 50 szt.			0,90	0,90	0,01
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)			0,90	0,90	0,01
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)			0,90	0,90	0,01
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)			0,90	0,90	0,01
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg 60 szt.			0,90	0,90	0,15
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg 50 szt.			0,90	0,90	0,01
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg 50 szt.			0,90	0,90	0,03
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg 50 szt.			0,90	0,90	0,02
	139.0	Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01

			Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 0.5 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 1 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 2 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 3 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 5 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.75 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg 90 szt.	0,90	0,90	0,01
			Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg 30 szt.	0,90	0,90	0,01
			Prograf, kaps. twarde, 0.5 mg 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	0,90	0,90	0,01
			Prograf, kaps. twarde, 1 mg 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	0,90	0,90	0,01
			Prograf, kaps. twarde, 5 mg 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	0,90	0,90	0,01
Zaburzenia krzepnięcia	25.0	Phytomenadionum (vit. K1)	Vitacon, tabl. drażowane, 10 mg 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	0,50	0,50	0,01
Zespoły mielodysplastyczne	73.0	Danazolium	Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg 100 szt. (1 poj.po 100 szt)	0,90	0,50	0,01
Zapalenie pęcherza moczowego	100.2	Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml 1 but.po 100 ml	0,70	0,70	0,01
			Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml 1 but.po 100 ml	0,70	0,70	0,01
Akromegalia i guzy neuroendokryne jelita cienkiego	79.1	Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml 5 amp.po 1 ml	0,50	0,90	0,12
			Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml 5 amp.po 1 ml	0,50	0,90	0,06
			Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	0,50	0,90	0,02
			Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	0,50	0,90	0,01
			Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	0,50	0,90	0,01

Uzasadnienie

Rada odniosła się do następujących elementów oceny:

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

W pkt. C Rada korzystała ze wzoru (gdzie K- koszt produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{min} – koszt minimalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{max} – koszt maksymalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, spośród wszystkich ocenianych leków):

$$\text{Ocena} = (K - K_{min}) / (K_{max} - K_{min})$$

W kategorii C, im niższa wartość rankingu, tym aktualna dostępność dla pacjenta jest większa. Rada dopuściła możliwość modyfikacji oceny w kryterium C biorąc pod uwagę sposób i czas podawania oraz bezwzględne wartości dopłaty przez świadczeniobiorcę, w przeliczeniu na dzienną dawkę dobową (DDD).

Wartości w kategorii A zostały uśrednione dla poszczególnych, dominujących w ocenie Rady, jednostek chorobowych, z uwzględnieniem ich względnego znaczenia. Wartości w kategorii B uzgodniono w trybie dyskusji i głosowania, na podstawie punktacji przydzielanej przez wszystkich członków Rady.

Znaczenie poszczególnych problemów zdrowotnych Rada oceniła jako zróżnicowane – od bardzo dużego – w przypadku np. bólów do umiarkowanie dużego. Względną ocenę tych problemów przedstawiono w załączniku w punktacji członków Rady (kolumna A).

Znaczenie poszczególnych produktów leczniczych Rada oceniła jako zróżnicowane zależnie od wskazania do ich stosowania i relatywnej skuteczności. Względną ocenę tych produktów (w obrębie poszczególnych problemów zdrowotnych) przedstawiono w załączniku w punktacji członka Rady (kolumna B).

Biegunka

W krajach uprzemysłowionych biegunka, choć rzadko prowadzi do zgonu, jest ważną przyczyną chorobowości i kosztów. Główne powikłanie ostrej i przewlekłej biegunki to odwodnienie. Jego stopień determinuje sposób i intensywność leczenia płynami (p.o. lub i.v., ambulatoryjnie lub w szpitalu, ilość podawanych płynów). U osób starszych w toku nasilonej biegunki odwodnienie częściej doprowadza do przednerkowej niewydolności nerek o różnym stopniu nasilenia. Do podstawowych metod leczenia należy również kontynuowanie żywienia (co jest szczególnie ważne m.in. u osób starszych, które mają niewielkie rezerwy energetyczne). Odpowiednie i regularne żywienie w czasie trwania ostrej biegunki nie tylko zapobiega niedoborom energetycznym, ale sprzyja regeneracji nabłonka jelitowego, czyli przyspiesza zdrowienie. Odnalezione wytyczne dotyczą populacji ogólnej i nie wyodrębniają postępowania w przypadku osób starszych. Loperamid może być podawany dorosłym pacjentom z prawidłową odpowiedzią immunologiczną, u których występuje ostra wodnista biegunka (zalecenie: słabe; siła dowodów: umiarkowana). Natomiast niezależnie od wieku pacjentów należy unikać stosowania loperamidu w przypadkach spodziewanego lub potwierdzonego toksycznego rozszerzenia okrężnicy, mogącego skutkować

wystąpieniem biegunki zapalnej lub biegunki przebiegającej z gorączką (zalecenie: silne, siła dowodów: niska).

Biegunka ostra i przewlekła związana z radioterapią może być leczona loperamidem. Loperamid ma swoje zastosowanie również w wytycznych ESMO 2018 w przypadku ostrej biegunki związanej z blokadą splotu trzewnego. W wytycznych ISTM 2017 zarówno w przypadku łagodnej jak i umiarkowanej postaci biegunki podróżnych zalecanym środkiem jest loperamid – także w przypadku umiarkowanej do ciężkiej biegunki podróżnych jako leczenie wspomagające. Wytyczne ISTM 2017 podkreślają dodatkowo, iż przyjmowanie dodatkowych dawek loperamidu musi być odpowiednio rozłożone w czasie, by uniknąć występowania zaparć. Wytyczne IDSA 2017 wskazują, iż loperamid można podawać dorosłym z ostrą wodnistą biegunką, jednocześnie podając przypadki, w których stosowanie loperamidu nie jest rekomendowane, np.: przypadki spodziewanego lub potwierdzonego toksycznego rozszerzenia okrężnicy, mogącego skutkować wystąpieniem biegunki zapalnej lub biegunki przebiegającej z gorączką.

Gruźlica

Odnalezione wytyczne dotyczą populacji ogólnej i nie wyodrębniają postępowania w przypadku osób starszych.

Izoniazyd z ryfampicyną jest zalecany w przypadku gruźlicy utajonej w schemacie dawkowania przez 3 miesiące raz dziennie (MMWR 2020). Ponadto wytyczne ERS/ECDC 2017 rekomendują stosowanie izoniazydu z ryfampicyną w fazie kontynuacji leczenia przez 2 miesiące, jeśli pacjent nie był wcześniej leczony i nie jest lekooporny.

Większość wytycznych (ACS/CDC/IDSA 2019, MMWR 2018, WHO 2019, ERS/ECDC 2017, WHO 2017) odnosi się do szczepów opornych na leczenie, w tym opornych na izoniazyd i/lub ryfampicynę. Wytyczne te podkreślają, że coraz częściej można spotkać szczepy gruźlicy charakteryzujące się opornością wielolekową. W większości przypadków zalecana jest terapia skojarzona izoniazydu z rifampicyną, etambutolem i pirazynamidem w początkowej fazie leczenia gruźlicy (HRZE).

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie geriatricznej oraz opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób wewnętrznych, leki ze wskazanej grupy limitowej (111.2) powinny być finansowane w ramach listy 75+.

Rada ocenia problem jako umiarkowanie istotny, a skuteczność preparatów jako wysoką.

Leki te powinny być dostępne dla pacjentów 75+.

Zakażenie wirusem opryszczki

Zakażenie wirusem opryszczki stanowi istotny problem kliniczny u osób starszych. Leki wskazane w programie 75+ mają potwierdzoną skuteczność i Rada uznaje ich stosowanie za zasadne.

Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca

Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca stanowią istotne problemy kliniczne u osób starszych. Leki wskazane w programie 75+ mają potwierdzoną skuteczność i Rada uznaje ich stosowanie za zasadne.

Rak piersi i rak trzonu macicy

Rak piersi jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet i drugim po raku płuca przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest najczęściej występującym i jednocześnie najlepiej rokującym nowotworem złośliwym narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 80%). Stanowi czwarty co do częstości nowotwór u kobiet i 12 wśród przyczyn zgonów nowotworowych. Oba nowotwory są bardzo istotnym problemem zdrowotnym. Medroxyprogesteronum w dostępnych wytycznych klinicznych jest raku piersi wskazywany jest głównie do stosowania w hormonoterapii u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, a dla kobiet w okresie postmenopauzalnym zalecenia nie są jednoznaczne. Natomiast w raku trzonu macicy zalecany jest we wszystkich stadiach choroby, również u kobiet w okresie postmenopauzalnym. Uwzględniając jednak fakt, że ocenie podlega medroxyprogesteron w obu wskazaniach, należy uznać finansowanie w grupie 75+ za zasadne, pozostawiając decyzję co do jego zastosowania w raku piersi klinicystom.

Choroba i zespół Parkinsona

Choroba Parkinsona (ChP) i zespoły parkinsonowskie należą do chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Choroba Parkinsona jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych OUN (stanowi około 80% wszystkich zespołów parkinsonowskich), która związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Etiologia choroby Parkinsona w większości przypadków nie jest znana. Choroba Parkinsona dotyka zwykle osób po 50. r.ż. i dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet (3:2). U osób po 70. r.ż. częstość zachorowań na ChP jest dziesięciokrotnie wyższa w porównaniu do populacji ogólnej (120/100 000). Do zespołów parkinsonowskich należą m.in.: pierwotny parkinsonizm, zespoły „parkinsonizm plus”, wtórne zespoły parkinsonowskie, choroby zwyrodnieniowe dziedziczne. Większość ww. chorób rozwija się powoli, przez wiele lat. Choroby należące do zespołu Parkinsona w wielu przypadkach stanowią choroby dość rzadkie. Ze względu na brak terapii przyczynowych dostępne leczenie często ogranicza się do poprawy jakości życia i zapobiegania

występowaniu uciążliwych objawów. Rada bardzo wysoko ocenia chorobę i zespół Parkinsona jako problemy kliniczne u osób po 75 r. ż.

Odnalezione wytyczne światowe: MDS 2018 i MDS 2019, europejskie: EFNS/MDS-ES 2013 oraz polskie: PTChPiZR 2014 oraz PTChPiZR/PTN 2016 odnoszą się do leczenia choroby Parkinsona. Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do zespołu Parkinsona oraz odrębnych wytycznych dla populacji w wieku powyżej 75. roku życia. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie bromokryptyny oraz leków antycholinergicznymi (m.in. biperyden) w leczeniu objawowym choroby Parkinsona (EFNS/MDS-ES 2013, MDS 2018 – aktualizacja wytycznych MDS 2002 i 2011). Zgodnie z ww. rekomendacjami bromokryptyna jest prawdopodobnie skuteczna w leczeniu mającym na celu zapobieganie lub opóźnienie wystąpienia dyskinez. W wytycznych MDS 2018 wskazano, że stosowane monoterapii bromokryptyną oraz lekami antycholinergicznymi jest w leczeniu objawowym klinicznie przydatne – dostępne dowody pozwalają stwierdzić, że istnieje korzyść kliniczna. Oceniane substancje są również zalecane w terapii wspomagającej podczas leczenia objawowego wczesnej lub stabilnej choroby Parkinsona. Według wytycznych MDS cholinolityki przynoszą korzyść kliniczną, natomiast bromokryptyna jest prawdopodobnie przydatna. Jednak należy zauważyć, że jej stosowanie, zgodnie z dostępnymi danymi, powinno być ograniczone do przypadków pacjentów, u których nie jest możliwe stosowanie agonistów receptorów D2.

Rada zwraca uwagę, że stosowanie pochodnych sporyszu, do których należy bromokryptyna, ze względu na profil bezpieczeństwa, powinno być ograniczone do wyjątkowych przypadków. Tym samym Rada uważa, że refundowanie tego leku w grupie 75+ jest niezasadne.

Stwardnienie zanikowe boczne

Stwardnienie zanikowe boczne jest nieuleczalną chorobą neurologiczną, związaną z uszkodzeniem neuronu ruchowego. Średni wiek zachorowania dla sporadycznego ALS wynosi 64 lata. Jedynie w 5% przypadków choroba rozpoczyna się przed 30 rokiem życia. Zapadalność wynosi od 4-6 na 100 tys. osób. Średnie przeżycie od wystąpienia pierwszych objawów ALS wynosi około 2-3 lat dla postaci o początku opuszkowym i 3-5 lat dla przypadków ALS o początku kończynowym. Tylko około 5% pacjentów przeżywa dłużej niż 10 lat. W chwili obecnej nie jest znana żadna terapia przyczynowa choroby. Jedynym lekiem dopuszczonym do stosowania jest riluzol. Jego zastosowanie w stwardnieniu zanikowym bocznym, pomimo ograniczonej skuteczności, jest rekomendowane przez wytyczne kliniczne w tym między innymi PTN, PTChNM, PTMP, EAN czy EFNS. Zgodnie z zaleceniami stosowanie leku należy rozpocząć jak najwcześniej po postawieniu rozpoznania choroby.

Konsultanci Krajowi, w dziedzinie geriatry oraz chorób wewnętrznych rekomendują włączeniu riluzolu na listę leków stosowanych w populacji powyżej 75 roku życia.

Przewlekła niewydolność serca

Niewydolność serca stanowi bardzo poważny problem społeczny i indywidualny u osób starszych i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

Rada wysoko ocenia zasadność finansowania iwabradyny u osób starszych, która jest jednym z leków zalecanych w leczeniu niewydolności serca w dokumentach rekomendacji towarzystw naukowych. W dokumentach rekomendacji nie wyodrębniano populacji w wieku powyżej 75 roku życia, jednak zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce leku nie stwierdzono różnic farmakokinetycznych (AUC i C_{max}) w populacjach pacjentów w wieku podeszłym (≥65 lat) lub bardzo podeszłym (≥75 lat), w porównaniu do populacji ogólnej. Opinię o zasadności refundacji iwabradyny potwierdzają stanowiska konsultantów krajowych w dziedzinie chorób wewnętrznych i geriatry.

Anafilaksja

Anafilaksja to ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu, uogólniona lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości - alergicznej lub niealergicznej. Ich wspólną cechą jest degranulacja mastocytów i bazofilów. Uwolnione w wyniku degranulacji mediatory (m.in. histamina, tryptaza i metabolity kwasu arachidonowego, czynnik aktywujący płytki) kurczą mięśnie gładkie w oskrzelach i przewodzie pokarmowym, zwiększają przepuszczalność i rozszerzają naczynia krwionośne, aktywują komórki zapalne, układ dopełniacza, układ krzepnięcia i fibrynolizy. Zwiększona przepuszczalność naczyń i szybkie przemieszczenie płynów do przestrzeni zewnątrznaczyniowej może spowodować utratę nawet 35% efektywnej objętości krwi krążącej w ciągu ok. 10 min. U osób starszych anafilaksja często jest wywoływana przez jad owadów i leki. Reakcje anafilaktyczne u starszych pacjentów przebiegają ciężiej, a śmiertelność w przebiegu anafilaksji jest większa. Najczęstszą przyczyną zgonu z powodu wstrząsu anafilaktycznego jest opóźnione i niewłaściwe leczenie.

Wytyczne kliniczne odnoszące się do postępowania w anafilaksji: europejskie European Academy of Allergy and Clinical Immunology z 2014 r. (EAACI 2014) i ogóln światowe World Allergy Organisation z 2020 r. (WAO 2020) rekomendują stosowanie domięśniowej epinefryny (adrenaliny), która jest środkiem doraźnym w I linii leczenia w przypadku wystąpienia anafilaksji. W wytycznych wskazano, że lek powinien być wstrzyknięty w środkowo-przednio-boczną część uda. Droga dożylna nie jest zalecana w początkowym leczeniu anafilaksji. Epinefryna dożylna może bowiem prowadzić do potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, dlatego powinna być podawana przez doświadczony personel medyczny pacjentom monitorowanym. W wytycznych WAO 2020 i EAACI 2014 wzięto pod uwagę ryzyko nawrotów anafilaksji i konieczność zaopatrzenia pacjenta

w auto-injektory epinefryny, do samodzielnego stosowania w celu podania domięśniowo określonej dawki leku podczas kolejnego epizodu anafilaksji.

W wytycznych EAACI 2014 podkreślono brak przeciwwskazań do leczenia adrenaliną pacjentów z anafilaksją w starszym wieku.

Przewlekła niewydolność nerek

W tym wskazaniu oceniane są produkty lecznicze z grup limitowych: 18.1, Witamina D i jej analogi – alfakalcydol; 18.2, Witamina D i jej metabolity – colecalciferol i kalcyfediol; 27.0, Kwas foliowy i pochodne – kwas foliowy.

W sześciu odnalezionych wytycznych klinicznych (KDIGO 2017, KDIGO 2012a, KDIGO 2012b, ERBP 2010, PTNefro 2009, PTNefro 2007) odniesiono się do stosowania witaminy D, natomiast w trzech (KDIGO 2012b, NICE 2015, NKF/ER/AND 2019) odniesiono się do stosowania kwasu foliowego – w obu przypadkach bez sformułowania szczególnych zaleceń dla pacjentów w wieku podeszłym. W części wytycznych wskazano, że u osób z przewlekłą chorobą nerek niedobór witaminy D powinien być korygowany zgodnie z zaleceniami dla populacji ogólnej. Stosowanie preparatów witaminy D w przewlekłych chorobach nerek zalecane jest m.in. w nadczynności przytarczyc, niedoborze witaminy D, w pierwszym okresie po przeszczepieniu nerki. W zależności od skuteczności leczenia oraz innych przesłanek klinicznych, m.in. stanu pacjenta, zalecane są preparaty z nieaktywnymi, jak i aktywnymi postaciami witaminy D (wymienia się m.in. cholecalciferol i alfakalcydol). W wytycznych NKF/ER/AND 2019 wskazano, że suplementowanie kwasu foliowego jest rekomendowane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w każdym stadium) w przypadku klinicznych oznak i objawów.

W świetle opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie geriatrici oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób wewnętrznych leki ze wskazanych grup limitowych (18.1, 18.2 oraz 27.0) powinny być finansowane w ramach listy 75+. Rada Przejrzystości podziela to stanowisko.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w celu leczenia objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie

U kobiet w krajach UE i w Ameryce Północnej menopauza występuje przeciętnie w wieku 50 lat. Szacuje się, że 50–75% kobiet doświadcza objawów menopauzy w okresie okołomenopauzalnym, menopauzie i w okresie pomenopauzalnym, które mogą obejmować uderzenia gorąca i nocne poty (naczynioruchowe objawy), niska samoocena zdrowia, trudności seksualne, bezsenność, lęk i depresję. Umiarkowane i ciężkie objawy wypadowe oraz związane z nimi zaburzenia snu uważa się za główne wskazanie do systemowej terapii estrogenami, albo estrogenami z progestagenami, ale u większości kobiet, u których występują takie objawy, korzyści z HTZ mogą przewyższać ryzyko, gdy leczenie stosuje się <60. r.ż. lub przed upływem 10 lat od menopauzy.

Stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ wypada korzystniej w grupie kobiet młodszych niż u kobiet starszych. HTZ jest związana z większym ryzykiem rozwoju żylnej choroby zakrzepowo–zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, a u kobiet z zachowaną macicą terapia estrogenowa zwiększa ryzyko wystąpienia raka endometrium.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych odnoszących się do leczenia objawów menopauzy oraz hormonalnej terapii zastępczej. Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do populacji w wieku powyżej 75. roku życia. Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na zasadność stosowania MHT przy leczeniu objawów związanych z menopauzą u kobiet przed 60. rokiem życia i/ lub do 10 lat od ostatniej miesiączki (np. PTMA 2019). Rozpoczęcie HTZ po 60. roku życia lub powyżej 10 lat od ostatniej miesiączki może nawet prowadzić do wzrostu częstości występowania epizodów wieńcowych. Według wytycznych IMS 2016 HTZ może stanowić profilaktykę złamań we wczesnej menopauzie, ale nie zaleca się rozpoczynania HTZ po 70 r.ż. W opinii eksperta klinicznego z zakresu geriatry leki stosowane w HTZ nie powinny być finansowane w ramach listy 75+. Rada Przejrzystości uważa, iż w przypadku osób powyżej 75 r.ż. szkodliwość stosowania HTZ przewyższa zdecydowanie ewentualne korzyści, dlatego leki te nie powinny znajdować się na liście leków bezpłatnych w populacji 75+.

Stan po przeszczepieniu nerki

Obserwowane u pacjentów w podeszłym wieku starzenie się układu immunologicznego powoduje zmiany w odpowiedzi wrodzonej i nabytej, dlatego też u tych biorców rzadziej występuje proces ostrego odrzucenia. Przeszczepienie nerki u osoby starszej wiąże się z lepszą przeżywalnością w porównaniu do dializoterapii. W grupie osób starszych obserwuje się natomiast większą częstość zgonów z czynnym przeszczepieniem. Przyczyną jest współistnienie innych schorzeń (choroby układu krążenia, infekcje, nowotwory). Omawiane leki stosowane po przeszczepieniu nerki zaliczane są do poniższych grup limitowych:

- 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – kwas mykofenolowy i jego pochodne: substancje czynne acidum mycophenolicum i mycophenolas mofetil;
- 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; substancja czynna: ciclosporinum;
- 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny; substancja czynna: tacrolimusum.

We wszystkich odnalezionych wytycznych, zarówno kwas mykofenolowy (lub jego pochodne), cyklosporyna, jak i takrolimus są wymieniane jako substancje szeroko stosowane w schematach leczenia immunosupresyjnego wśród pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki. Do populacji osób w podeszłym wieku odniesiono się w wytycznych polskich PTT 2018. Wskazano m.in., że badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo różnych strategii leczenia immunosupresyjnego w populacji starszych biorców nerki są nieliczne, wskazano przy tym również, że nie ma optymalnego schematu immunosupresji u starszych biorców (konieczność indywidualizacji). Według opinii konsultantów krajowych w dziedzinie geriatry oraz chorób wewnętrznych, leki ze wskazanych grup limitowych (134.0, 137.1 oraz 139.0) powinny być finansowane w ramach listy 75+. Rada przychyliła się do tej opinii.

Zaburzenia krzepnięcia

Antagoniści witaminy K są historycznie pierwszym doustnym lekiem przeciwkrzepliwym. Ich stosowanie stale się zmniejsza, jedynym bezwzględnie wskazanym jest mechaniczna proteza zastawek serca.

Preparaty witaminy K są stosowane od lat jedynie w przypadku przedawkowania antagonistów witaminy K.

Mechanizm działania leku-uzupełnienie niedoboru witaminy jest tak oczywisty, że nie wymaga dowodów naukowych wysokiej jakości. Postępowanie jest jednoznacznie poparte we wszystkich wytycznych.

Leczenie jatrogennego niedoboru witaminy K powinno się odbywać w warunkach szpitalnych.

Problem ekonomiczny nie istnieje z uwagi na bardzo niską cenę produktu.

Preparaty witaminy K nie powinny być finansowane w ramach listy 75+.

Zespoły mielodysplastyczne

Danazol jest lekiem stosowanym od lat w leczeniu MDS, z umiarkowaną skutecznością i zadawalającym profilem bezpieczeństwa.

Opcje terapeutyczne znajdujące się w odnalezionych wytycznych obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności, stosowane odpowiednio u pacjentów, podzielonych najczęściej na dwie grupy chorych: niższego ryzyka (pacjenci z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1) i wyższego ryzyka (pacjenci z kategorii IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka). W wytycznych odniesiono się do pacjentów w podeszłym wieku, rekomendacje PTOK, ESMO i LeukemiaNet zalecają stosowanie u chorych na MDS w wieku >65-70 lat z grupy umiarkowanego lub wyższego ryzyka wg IPSS jako leczenia pierwszego rzutu azacytydyny. Danazol jest terapią tańszą. Danazol jest lekiem stosowanym od lat w leczeniu niedokrwistości i małopłytkowości w przebiegu zespołu mielodysplastycznego, co jest oparte na dowodach naukowych średniej jakości. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w wytycznych ESMO 2020 nadal

podkreśla się, że wysokie dawki androgenów mogą poprawić trombocytopenię w jednej trzeciej przypadków pacjentów, ale odpowiedź jest na ogół przemijająca (siła zaleceń i jakość dowodów III, C).

Biorąc pod uwagę wszystkie ww okoliczności należy uznać finansowanie Danazolu w grupie 75+ za zasadne, pozostawiając decyzję co do jego zastosowania w MDS klinicystom.

Zapalenie pęcherza moczowego

Zakażenia układu moczowego u ludzi starszych wiążą się ze szczególnymi problemami, którymi są: często występujące nietypowe objawy, współistnienie anatomicznych lub czynnościowych zaburzeń oddawania moczu, zakażenie więcej niż jednym patogenem, lekooporność szczepów bakteryjnych i interakcje między różnymi lekami stosowanymi z powodu chorób współistniejących, czy też nietolerancja leków. Osoby starsze są bardziej podatne na rozwój ZUM ze względu na zachodzące wraz z wiekiem fizjologiczne zmiany anatomiczno-czynnościowe w układzie moczowo-płciowym oraz współtowarzyszącą wielochorobowość.

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne: europejskie European Association of Urology z 2019 roku (EAU 2019) oraz polskie Ministerstwa Zdrowia/Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków z 2015 roku (MZ/NPOA 2015). W obu dokumentach, wśród sugerowanych schematów leczenia, wskazano na możliwości stosowania sulfametoksazolu z trimetoprimem

Według opiniach konsultantów krajowych w dziedzinie geriatry oraz chorób wewnętrznych, leki ze wskazanej grupy limitowej (100.2) powinny być finansowane w ramach listy 75+.

Akromegalia i guzy neuroendokrynne jelita cienkiego

Akromegalia to przewlekła choroba rzadka powodowana przez nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu (GH). Powoduje wiele powikłań obserwowanych w czasie. Przyczyną jest guz przysadki, który należy leczyć operacyjnie. W przypadkach niepełnego usunięcia guza stosuje się inhibitory hormonu wzrostu.

Podobnie w przypadku guzów neuroendokrynych jelita cienkiego leczeniem z wyboru jest stosowanie inhibitorów hormonu wzrostu.

U osób starszych często obserwuje się guzy neuroendokrynne, w mniejszym stopniu obserwuje się akromegalię.

Wytyczne kliniczne odnoszące się do postępowania zarówno w akromegalii, jak i NET rekomendują stosowanie inhibitorów GH, więc oktreotyd powinien być finansowany w ramach listy 75+. Rada zwraca uwagę, że istnieje również inny inhibitor GH, należący do grupy 79.0, nie ujęty w zleceniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, na podstawie pisma Ministra Zdrowia PLR.4604.1481.2019.RB z dnia 27.09.2020 r. skorygowanym pismem Ministra Zdrowia PLR.4604.1481.2019.1.RB z dnia 29.11.2020 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie efektywności wskazanych w załączniku produktów leczniczych, w populacji osób powyżej 75. roku życia oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

- A. znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji 75 r.ż. na podstawie podręczników medycznych, danych o chorobie, obciążenia pacjenta chorobą tj. wpływem choroby podstawowej na stan pacjenta - w skali od 0 do 1;
- B. skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1;
- C. aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków – w skali od 0 do 1.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia część 3/3, nr OT.4320.33.2020, data ukończenia: 14.12.2020 r. oraz aneksu do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia część 3/3, nr: OT.4320.33.2020, data ukończenia: 14.12.2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 343/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki (ICD-10:C64) – II linia leczenia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 mg/ml we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki (ICD-10:C64) – II linia leczenia.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Niwolumab miałby być stosowany u pacjentki w stanie ogólnym ZUBROD 1, chorej na rozsiały raka brodawkowaty nerki, po leczeniu operacyjnym i progresji po terapii sunitynibem (finansowany ze środków własnych ze względu na brak możliwości kwalifikacji do programu lekowego). Ze względu na rozpoznanie raka brodawkowatego nerkowokomórkowego pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia niwolumabem w ramach programu lekowego. W związku z tym brak jest możliwości leczenia finansowanego ze środków publicznych. Lek Opdivo nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu. Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych. Rak brodawkowaty jest drugim podtypem histologicznym raka nerkowokomórkowego (po raku jasnokomórkowym) pod względem częstości występowania. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród 3 głównych typów histologicznych raka nerki najczęstszy jest typ jasnokomórkowy (80-90%) przypadków, rak brodawkowaty (10-15% przypadków) i typ chromofobny (4-5% przypadków). Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii niwolumabem w II linii leczenia. Stanowiska ekspertów klinicznych wskazują jednoznacznie, iż skutkiem zaawansowanego raka nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność



do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości, ale niwolumab był skuteczny u prawie połowy pacjentów z zaawansowanym, niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (w tym rakiem brodawkowatym nerki) w 2 badaniach jednoramiennych retrospektywnych (Chahoud 2019 i Koshkin 2018 i jednym prospektywnym (Vogelzang 2020 –faza IIIb/IV badania CheckMate 374).

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatora (kabozantynibu), do analizy włączono 3 badania retrospektywne Cambell 2018 (I i kolejne linie leczenia), Chanza 2019 (różne linie leczenia) i Prisciandaro 2019 (co najmniej II linia leczenia) przeprowadzone u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym.

W badaniu Vogelzang 2020 nie raportowano odrębnych danych dotyczących OS, PFS oraz oceny jakości życia dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym. W populacji całkowitej badania, w tym 24/44 (54,5%) chorych na raka brodawkowatego, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 16,3 mies, zaś PFS oszacowano na poziomie 2,2 miesiące (95%CI:1,8; 5,4). Po 100 dniach leczenia poprawiła się użyteczność stanu zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariuszy EQ-5D VAS oraz FKSI-19 względem wartości wyjściowych. Odpowiedź częściową oraz stabilizację choroby odnotowano odpowiednio u 2/22 (9%) pacjentów i 9/22 (41%) pacjentów z rakiem brodawkowatym, u których możliwa była ocena odpowiedzi. Progresję choroby stwierdzono u 11/22 (50%) pacjentów. Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej w analizowanej subpopulacji.

W badaniu Chahoud 2019 odrębne wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym raportowano w zakresie przeżycia oraz odpowiedzi na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,6 miesiąca (95%CI: 3,2; nie osiągnięto) w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 1., natomiast w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 2. nie została osiągnięta (95% CI: 15,4; nie osiągnięto). Natomiast mediana PFS w grupie pacjentów z rakiem nerki brodawkowatym typu 1. oraz typu 2. wyniosła odpowiednio 3,1 mies. (95%CI:2,23; nie osiągnięto) oraz 9,7 mies. (95% CI:4,7; nie osiągnięto). Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 10 pacjentów z rakiem brodawkowatym. Odpowiedź częściową uzyskano u jednego pacjenta z rakiem brodawkowatym typu 1. (1/10, 1%). U 5/10 (50%) pacjentów wykazano stabilizację choroby po 6 miesiącach leczenia niwolumabem (1 pacjent z rakiem brodawkowatym typu 1. oraz 4 pacjentów z typu 2.). Progresję choroby stwierdzono u 3/10 (30%) pacjentów (dwóch z rakiem typu 1. i jeden z rakiem typu 2.).

W populacji całkowitej uwzględnionej w badaniu Koshkin 2018 (w tym 16/41 (39%) chorych na raka brodawkowego), mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Natomiast mediana PFS wyniosła 3,5 miesiąca (95%CI:1,9;5,0). Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 14 pacjentów z rakiem brodawkowym. Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej. Natomiast odpowiedź częściową oraz stabilizację choroby odnotowano odpowiednio u 2/14 (14%) i 3/14 (21%) pacjentów. Progresję choroby stwierdzono u 9/14 (64%) pacjentów.

Efektywność i tolerancja kabozantynibu były podobne do niwolumabu. W badaniu Campbell 2018, u 40 leczonych mediana przeżycia całkowitego w całej populacji badania wyniosła 25,4 mies. (95% CI: 15,3; 35,4), a dla przeżycia wolnego od progresji choroby 8,6 mies. (95% CI: 6,1; 14,7). W badaniu Chanza 2018 mediana przeżycia całkowitego dla całej grupy wyniosła 12 miesięcy (95%CI:9,2; 17,0). Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z brodawkowym rakiem nerki (bez względu na linię leczenia) w 12 miesiącu terapii wyniosło 46% (95% CI: 31; 60). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w całej populacji badanej wyniosła 7,0 mies. (95%CI: 5,7; 9,0). Ogólną odpowiedź na leczenie odnotowano u 18 z 66 pacjentów z rakiem brodawkowym (27% (95%CI: 17; 40). W momencie analizy badania Prisiandaro 2019 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a roczne przeżycie całkowite wyniosło około 60%, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,83 mies. (zakres: 0,4-13,4). Odpowiedź częściową i stabilizację choroby w badaniu odnotowano u takiej samej liczby pacjentów – 6 (35%), natomiast progresja wystąpiła u 5 osób. U pacjentów z chorobą stabilną i progresją mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 5,67 mies.

Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych leczenia niwolumabem ogółem występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

W badaniu Prisiandaro 2019, u leczonych kabozantynibem zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 94% pacjentów. Najczęstszymi były: astenia, biegunka, zwiększenie poziomu aminotransferaz, zapalenie błon śluzowych, zespół ręka-stopa, niedoczynność tarczycy, nudności oraz nadciśnienie. Inne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz sercowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 41% pacjentów.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3.lub 4.stopnia były: biegunka i astenia –po 11% pacjentów.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA jako pozytywna na etapie rejestracji.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej uznał wniosek za uzasadniony medycznie.

Konkurencyjność cenowa

W ramach zlecenia MZ wskazano, że łączny koszt 3-mies. terapii niwolumabem (12 fiolek po 10 ml oraz 6 fiolek po 4 ml produktu wg zlecenia MZ) wyniesie ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest ██████████ od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ (96,6tys. PLN brutto). Jako terapie alternatywną w stosunku do niwolumabu przyjęto kabozantynib (produkt leczniczy Cabometyx). Koszt 3-mies.terapii przy zastosowaniu leku Cabometyx oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ to ok. 89,0tys.PLN brutto.

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

Na podstawie danych epidemiologicznych, przedstawionych w wytycznych PTOK 2020, przyjęto, iż 80% raków nerek stanowi rak jasnokomórkowy, natomiast spośród raków niejasnokomórkowych (pozostałe 20%) 80% stanowią raki brodawkowate. Biorąc pod uwagę, iż 1982 pacjentów stanowi 80% chorych, oszacowano, iż populacja pacjentów z rakiem brodawkowatym w Polsce obejmuje ok. 385 osób. Jednocześnie, biorąc pod uwagę opinię Konsultanta Wojewódzkiego, przyjęto iż liczba pacjentów leczonych w II linii leczenia będzie zbliżona do liczby pacjentów leczonych w I linii. W przypadku przyjęcia, iż wszyscy pacjenci (385 osób) w przypadku pozytywnej decyzji MZ będą stosowali analizowaną technologię lekową przez 3 miesiące koszt terapii brutto, przy przyjęciu cen i dawkowania leku na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ wyniosłby ok ██████████ (wg. Obwieszczenia MZ - 37,19mln PLN). Natomiast 3 miesięczne wydatki ponoszone na terapię lekiem Cabometyx 385 pacjentów wyniosą ok. 34,26mln PLN (obliczenia wg ceny z Obwieszczenia MZ). Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać potencjalnych, rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na niepewności dotyczące liczby pacjentów oraz czasu trwania leczenia. Ponadto, należy zauważyć, iż w obliczeniach dla komparatora uwzględniono cenę z Obwieszczenia MZ, natomiast realna cena uwzględniająca ewentualny mechanizm podziału ryzyka może być niższa.

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

W polskich wytycznych PTOK 2020 i w europejskich wytycznych ESMO 2019 (aktualizacja 2020) podkreślono, iż obecnie brak jest danych, umożliwiających sformułowanie wytycznych w zakresie leczenia II linii raków niejasnokomórkowych, w tym raka brodawkowatego nerki. Niemniej, dla raka brodawkowatego akceptowalne jest zastosowanie leków jak w przypadku rozpoznania jasnokomórkowego raka nerki.

Wytyczne w II linii leczenia raka jasnokomórkowego zalecają, aby chorzy, uprzednio leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej otrzymali kabozantynib (I, A) lub aksytynib (I, B) albo niwolumab (I, A). Aksytynib, należący do tej samej grupy leków co kabozantynib –inhibitory kinazy tyrozynowej uzyskał jedynie kategorię rekomendacji B, i w wytycznych europejskich wymieniany jest jako leczenie alternatywne dla dwóch ww. substancji, stąd został wykluczony z grona potencjalnych komparatorów dla niwolumabu.

Wytyczne NCCN 2020, w ramach zaleceń dla nawrotowego lub IV stopnia zaawansowania raka niejasnokomórkowego, nie wskazują na odrębność postępowania w przypadku raka brodawkowatego. Jako terapie preferowane w raku niejasnokomórkowym wskazują one udział w badaniach klinicznych lub sunitynib, który został zastosowany u pacjentki, której dotyczy wniosek. Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż w analizowanym wskazaniu alternatywą dla stosowania niwolumabu jest kabozantynib.

Obecnie w Polsce obowiązuje program lekowy B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10:C64)”, w ramach którego pacjenci są kwalifikowani do wnioskowanej terapii II linii oraz do terapii kabozantynibem niemniej kryterium włączenia do programu stanowi rozpoznanie raka jasnokomórkowego, w związku z czym pacjentka nie kwalifikuje się do rozpoczęcia leczenia tymi substancjami czynnymi w ramach refundacji.

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.422.156.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki (ICD-10:C64) – II linia leczenia”, data ukończenia: 15.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol - Myers Squibb Pharma EEIG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol - Myers Squibb Pharma EEIG. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol - Myers Squibb Pharma EEIG.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 344/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójujemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: trójujemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy chorej, u której wyjściowo rozpoznano raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych i podobojczykowych. Wyniki badań histopatologicznych wykazały raka piersi w stopniu złośliwości G3, ER+ słabo dodatni 50%, PGR ujemny, Ki 67 + 70%, HER2-1. Stwierdzono obecność mutacji w genie BRCA1. Po wystąpieniu wznowy chora otrzymała 3 linie chemioterapii. Obecnie nastąpił wysiew drobnoguzkowy obejmujący powłoki brzuszne, tułów, lewą kończynę górną z obrzękiem limfatycznym i bólem w zakresie zmian nowotworowych. Chora jest w bardzo dobrym stanie ogólnym.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu włączono rejestracyjne randomizowane badanie III fazy OlympiAD. W badaniu tym olaparyb porównywano z terapią standardową, zdefiniowaną jako chemioterapia w postaci monoterapii z zastosowaniem jednej z trzech substancji: kapecytabiny, erybuliny lub winorelbiny. Do badania kwalifikowano chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2 ujemnym i z obecnością mutacji BRCA, u których zastosowano nie więcej niż dwa schematy chemioterapii w ramach leczenia choroby przerzutowej. W badaniu OlympiAD wykazano, iż stosowanie olaparybu wiąże się z istotnie statystycznym mniejszym ryzykiem progresji lub zgonu w porównaniu do chemioterapii, zarówno w populacji ogólnej badania, jak i w podgrupach z mutacją BRCA1 oraz z trójujemnym rakiem piersi. W subpopulacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi ryzyko progresji lub zgonu było niższe o 57%



a w subpopulacji z obecnością mutacji BRCA1 o 46%. Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej była dłuższa w grupie olaparybu w porównaniu do standardowej terapii (19,3 mies. vs. 17,1 mies.), przy czym różnica nie była istotna statystycznie. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 59,9% chorych w ramieniu olaparybu oraz u 28,8% chorych w grupie terapii standardowej.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu OlympiAD zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,6% w grupie olaparybu oraz 95,6% w grupie chemioterapii. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń wśród chorych stosujących olaparyb należały: nudności (58,0%), anemia (40,0%) oraz wymioty (32,2%). Najczęściej występującym zdarzeniem ≥ 3 stopnia w ramieniu olaparybu była anemia (16,1%), zaś w ramieniu chemioterapii neutropenia (26,4%).

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 Lynparza, można zatem przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii olaparybem (Lynparza) wynosi: ██████████ PLN brutto. Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest talazoparyb (Talzenna), brak jest jednak informacji odnośnie ceny tego produktu.

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

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

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

Jako alternatywną technologię medyczną uznano talazoparyb (Talzenna). Produkt ten oceniano w wielośrodowym badaniu klinicznym z randomizacją prowadzonym w 2 grupach równoległych, w którym oceniano skuteczność stosowania produktu Talzenna w porównaniu z chemioterapią (kapecytabiną, eribuliną, gemcytabiną, winorelbiną) u pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których występowały mutacje germinalne w genach BRCA i którzy wcześniej nie byli leczeni więcej niż 3 schematami chemioterapii cytotoksycznej z powodu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nowotworu (badanie EMBRACA). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości PFS na korzyść produktu Talzenna w porównaniu z chemioterapią, nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnego wpływu na OS. Najczęstszymi ($\geq 25\%$) działaniami

niepożądanymi u pacjentów leczonych talazoparybem w tych badaniach klinicznych były: zmęczenie (57,1%), niedokrwistość (49,6%), nudności (44,3%), neutropenia (30,2%), małopłytkowość (29,6%) i ból głowy (26,5%).

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.422.157.2020 „Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: Trójujemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50)”, data ukończenia: 17.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 345/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) – terapia skojarzona z enkorafenibem

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, fiołka, 5 mg/ml, 51 fiolek po 20 ml, we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) – terapia skojarzona z enkorafenibem, pod warunkiem stosowania u pacjenta z mutacją V600 genu BRAF.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pismem z dnia 24.11.2020 r., Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Erbitux (cetuksymab), we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) – terapia skojarzona z enkorafenibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano, że pacjent otrzyma zgodę na terapię enkorafenibem (Braftovi) ze względu na koszty terapii nieprzekraczającą wartość 1/4 PKB”

Dotychczasowy przebieg leczenia:

- *Od 06.03.2019 do 02.10.2019 stosowano chemioterapię paliatywną I rzutu FOLFIRI3 DOULLARD. Po 15 kursie FOLFIRI stwierdzono PD zmian wtórnych.*
- *29.10.2019 – paliatywna resekcja odbytnicy m Hartmann*
- *11.12.2019 – 24.06.2020.- leczenie paliatywne II rzutu wg programu: Bewacyzumab + FOLFOX 44. Po 12 kursie – PD zmian wtórnych*
- *08.07.2020 – 08.09.2020 – leczenie paliatywne III rzutu wg programu: Triflurydyna z Tipiracylem. Po 2 kursie PD zmian wtórnych*



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono jedno randomizowane, kontrolowane, otwarte, badanie 3 fazy ARRAY 818-302 BEACON CRC (publikacja Kopetz 2019/ chpl Braftovi) oceniające zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem oraz enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem i binimetynibem w porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzoną progresją po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia. W grupie kontrolnej podawano irynotekan z cetuksymabem lub irynotekanem/5-fluorouracyl/kwas folinowy (FOLFIRI) z cetuksymabem, n=221). Leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wykazał istotną statystycznie poprawę OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem). Zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą OS w porównaniu z grupą kontrolną (mediana OS: 9,3 mc. vs 5,9 mc). Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 39% (HR=0,61, [95%CI:0.48, 0.77], $p < 0.0001$).

Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem i binimetynibem wykazał istotną statystycznie poprawę OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem). Zastosowanie enkorafenibu w dawce 300 mg w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą OS w porównaniu z grupą kontrolną (mediana OS: 9 mc. vs 5,4 mc). Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 48% (HR=0,52, [95%CI:0.39, 0.70], $p < 0.001$).

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze (> 25%) działania niepożądane w schemacie dwulekowym zgłaszane w tej populacji to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymioty.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów leczonych schematem trójlekowym były zdarzenia związane z przewodem pokarmowym i skórą, w tym biegunka (62% stopnia 1-5; 10% stopnia ≥ 3), nudności (45% stopnia 1-5; 5% stopnia ≥ 3), wymioty (38% stopnia 1-5; 4% stopnia ≥ 3) i trądzikopodobne zapalenie skóry (49% stopnia 1-5; 2% stopnia ≥ 3). Niski poziom hemoglobiny lub niedokrwistość były częstymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym dla produktu leczniczego Braftovi, enkorafenib, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ████████ PLN brutto i jest on niższy od kosztu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszt schematu dwulekowego (enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem) wynosi ████████ PLN brutto. Koszt 3 miesięcznego leczenia schematem trójlekowym (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) wynosi: ████████ PLN brutto.

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

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

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

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne (PTOK 2020) oraz informacje wskazane w zleceniu MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna: schemat trójlekowy - enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem oraz regorafenib.

Uwaga Rady

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w szerszym wskazaniu co analizowane, „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne: SRP 59/2020, RPA 59/2020.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.159.2020 „Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: Rak odbyticy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20)”, data ukończenia: 16.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck 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: Merck Europe B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 346/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Riximyo (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica
małopłytkowa (ICD-10: M31.1)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy pacjentki cierpiącej na nabytą zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP), u której wcześniejsze leczenie epizodów choroby obejmowało plazmaferezy oraz glikokortykosteroidy. Obecnie pacjentka ma trzeci epizod choroby i jest leczona plazmaferezami i metyloprednizolonem. Zakrzepową plamicę małopłytkową dzieli się na wrodzoną (cTTP), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13 oraz nabytą, wynikającą z obecności autoprzeciwciał przeciwko metaloproteinazie ADAMTS13 rozkładającej multimery czynnika von Willebranda. Zakrzepowa plamica małopłytkowa należy do chorób rzadkich. TTP o podłożu immunologicznym (iTTP) rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln/rok, co stanowi ponad 95% wszystkich przypadków TTP. W nieleczonych przypadkach śmiertelność sięgała 90%. Wprowadzenie leczenia osoczem zmniejszyło ją do 10-20%. Choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ok. 43% w ciągu 7,5 roku. Nawroty zdarzają się częściej u młodszych chorych z małą aktywnością ADAMTS13 (<5–10%) i przeciwciałami anty-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu Abou-Ismaïl 2020 skumulowana częstość nawrotów w grupie rytuksymabu (n=23) po 24 miesiącach, 48 miesiącach, 72 miesiącach oraz 120 miesiącach była niższa niż w grupie leczonych plazmaferezą i steroidami (n=10). Terapia leczonych plazmaferezami + steroidami wiązała się z większym ryzykiem



nawrotu choroby ($HR=8,7$; $95\%CI: 1,27; 59.45$, $p = 0,027$) w porównaniu z terapią rytuksymabem ($n=23$) lub cyklofosfamidem ($n=5$) + plazmaferezy + steroidy. Ograniczeniem badania jest jego retrospektywny charakter oraz mała liczba pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo zastosowania rytuksymabu w nabytej TTP oceniono w badaniu Kubo 2020. Rytuksymab był dobrze tolerowany, u żadnego pacjenta nie wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane. W grupie rytuksymabu zmarły 2 osoby (3%) a w grupie nieleczonych rytuksymabem 8 osób (8%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zdaniem eksperta klinicznego ok. 30-40% chorych w postaci nawrotowej lub ze słabą reakcją na sterydoterapię i leki immunosupresyjne może odnieść obiektywne korzyści kliniczne ze stosowania rytuksymabu. Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka trudno ocenić wobec braku jednoznacznych dowodów na skuteczność, grupy porównywane były nieliczne, nie stosowano randomizacji, najczęściej opierano wnioskowanie na opisach pojedynczych przypadków.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z informacjami ze zlecenia planowany okres terapii wyniesie 4 tygodnie i będzie obejmował łącznie 4 fiołki 100 mg leku Riximyo oraz 4 fiołki po 500 mg. Riximyo jest obecnie refundowany w ramach dwóch programów lekowych: B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-C82, C83)” oraz B.75 „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)”, a także w ramach katalogu chemioterapii. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

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

U około 30% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby. Uwzględniając powyższy odsetek oszacowana wielkość populacji z nawrotem zakrzepowej plamicy małopłytkowej wyniosła od 3 pacjentów w wariancie minimalnym do 38 pacjentów w wariancie maksymalnym rocznie.

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

Oprócz rytuksymabu wytyczne JSH 2017 w leczeniu oporności/nawrotu nabytej TTP wskazują na możliwość zastosowania: cyklofosfamidu, winkrystyny lub cyklosporyny. Natomiast wytyczne ISTH 2020 rekomendują u pacjentów z nabytą TTP doświadczających ostrego epizodu (pierwszego lub nawrotu), stosowanie kaplacyzumabu.

Zdaniem ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby raportu OT.422.33.2018 dotyczącego zastosowania leku MabThera w zakrzepowej plamicy małopłytkowej w ramach RDTL podstawą leczenia w Polsce jest plazmafereza połączona z glikokortykosteroidami, a w kolejnych liniach leczenia zastosowanie plazmaferezy z rytuksymabem. Oprócz rytuksymabu eksperci wymienili również cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, winkrystynę, cyklofosfamid, azatioprynę, które mogą być stosowane z plazmaferezą.

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.422.162.2020 „Riximyo (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)”, data ukończenia: 16 grudnia 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 347/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak węzłowy strefy brzeżnej (nodal MZL) (ICD-10: C85.7)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib) kapsułki twarde à 140 mg, we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak węzłowy strefy brzeżnej (nodal MZL) (ICD-10: C85.7).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Imbruvica (ibrutinib), u pacjenta lat 65 z rozpoznaniem, nawrotowego chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) w stopniu zaawansowania IVB (masywne zajęcie szpiku, masy węzłowe w jamie brzusznej), leczonego wieloma liniami chemioterapii (6 cykli leczenia wg schematu CHOP-R (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), 4 kuracje BR (rytuksymab, bendamustyna)) oraz transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych. W okresie poniżej 12 miesięcy od procedury transplantacyjnej w badaniu PET-CT stwierdzono kolejną progresję choroby.

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL) wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania. U niektórych chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego, lecz rzadko towarzyszą temu objawy nadlepkości. W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie stwierdza się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna jest stwierdzana u niewielkiej części chorych (zwykle okolica wnęki śledziony), a zajęcie innych grup węzłów chłonnych i narządów pozawęzłowych należy do rzadkości. Szpik kostny jest często również zajęty przez komórki chłoniakowe; można je także stwierdzić we krwi obwodowej pod postacią limfocytów z charakterystycznymi wypustkami (villous lymphocytes). Uważa się, że NMZL rokuje podobnie do FL. Analiza przeprowadzona w bazie SEER wykazała, że 5-letnie OS chorych na NMZL wynosi 76,5%.



Skutkiem następstw nawracającego i opornego węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie wieloośrodkowego, niezaślepionego badania 2. fazy Noy 2017 i aktualizacji Noy 2020. Do badania włączono pacjentów po minimum jednej wcześniejszej terapii (opartej na rytuksymabie) z chłoniakiem strefy brzeżnej. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów w ocenie badaczy (22%) i 13 w ocenie IRC (21%) ze śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej.

W badaniu Noy 2017 ORR wśród pacjentów ze wszystkimi podtypami MZL (n=60) wyniósł 48% w ocenie IRC. ORR w ocenie badaczy wyniósł 53%. Mediana czasu leczenia w całej badanej próbie wyniosła 11,6 miesiąca, mediana follow-up wyniosła 19,4 miesiąca, przy czym leczenie ibrutynibem kontynuowało wtedy 24 pacjentów (38%). W tym czasie nie osiągnięto mediany DOR w ocenie IRC. Mediana DOR w ocenie badaczy wyniosła 19,4 miesiąca. Mediana PFS w ocenie IRC wyniosła 14,2 miesiąca. Mediana OS w ocenie IRC nie została osiągnięta. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 4,5 miesiąca, mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wyniosła 5,2 miesiąca.

Wśród pacjentów z podtypem węzłowym MZL (n=17) uczestniczących w badaniu Noy 2017 ORR wyniósł 41%. Częściową odpowiedź na leczenie (PR) uzyskano u 41% pacjentów (n=7), a stabilizację choroby (SD) u 29% pacjentów (n=5). U 24% pacjentów (n=4) odnotowano progresję choroby (PD).

W publikacji Noy 2020 będącej aktualizacją wyników badania pierwotnego Noy 2017 oceniono długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w monoterapii u pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie MZL. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 33,1 miesięcy w tej końcowej analizie badania fazy 2, stanowiącej 14 miesięcy dodatkowej obserwacji od czasu pierwotnej analizy, ibrutynib w monoterapii nadal wykazywał trwałe korzyści kliniczne u pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie MZL.

ORR wzrósł z 48% w 1 roku do 58% po 3 latach, wskaźnik CR wzrósł z 5% po 1 roku do 10% po 3 latach. Mediana DOR od czasu pierwszej odpowiedzi wyniosła 27,6 miesiąca; 48% pacjentów pozostało z odpowiedzią w 33 miesiącu.

Mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 15,0 miesięcy w analizie wstępnej i 15,7 miesiąca w analizie końcowej, ze wskaźnikiem PFS 32% w 33 miesiącu. Mediana OS w 33 miesiącu wyniosła 72%.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dla podtypu węzłowego MZL wskazują, że stanowi on niekorzystną grupę rokowniczą podczas stosowania ibrutynibu,

odsetek ORR wyniósł 47%, podczas gdy wynik dla populacji całkowitej wyniósł 58%. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano najniższą wartość mediany PFS w przypadku podtypu węzłowego MZL w porównaniu do pozostałych – 8,3 miesiąca vs 15,7 miesięcy w populacji całkowitej, odsetek PFS po 33 miesiącach obserwacji również był najmniej korzystny w podtypie węzłowym – 24% vs 32%.

Jednocześnie autorzy badania wskazują, że zastosowanie ibrutynibu skutkowało wysokimi ORR u pacjentów z nawrotowym/opornym MZL – wniosek ten był niezależny od charakterystyk klinicznych pacjentów, wcześniejszego leczenia oraz podtypów MZL.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1 552 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i siedmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, krwotok (np. siniaki), trombocytopenia, nudności, gorączka, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, zapalenie płuc nadciśnienie.

W badaniu Noy 2017 odnotowano 3 przypadki śmierci w wyniku zdarzeń niepożądanych (AE) powiązanych z leczeniem. AE dotyczyły:

- 1 progresji choroby – po 30 dniach leczenia,
- 1 krwotoku mózgowego – 19 dni po zaprzestaniu przyjmowania ibrutynibu; oceniono że prawdopodobieństwo związku z leczeniem ibrutynibem było niskie, ponieważ pacjent otrzymał leczenie przeciwzakrzepowe, tj. dalteparinę, przed zdarzeniem,
- 1 niewydolności wielonarządowej – dot. pacjenta z zajęciem płuc, u którego wystąpiło zapalenie płuc wywołane grypką.

8 pacjentów zmarło w trakcie trwania badania:

- 4 z powodu progresji choroby,
- 1 z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego – po 57. dniach od zaprzestania przyjmowania ibrutynibu, poza okresem zgłaszania AE,

- 3 z nieznanymi przyczynami – 114, 304 i 347 dni po zaprzestaniu przyjmowania ibrutynibu, poza okresem zgłaszania AE.

Przerwanie leczenia z powodu AE (n=63) odnotowano w przypadku: 11 (17%) pacjentów, w tym 7 (11%) z powodu AE stopnia 3-4 i 2 (3%) z powodu AE stopnia 5. Łącznie 39 pacjentów (62%) przerwało leczenie, z tego: 20 (32%) z powodu progresji choroby, 11 z powodu AE (17%), 4 wycofało zgodę na udział w badaniu (6%), 4 decyzją badacza (6%).

W opinii autorów badania Noy 2017 leczenie ibrutynibem było dobrze tolerowane, a profil AE nie odbiegał od tego raportowane w innych badaniach, gdzie stosowano ibrutynib w populacji pacjentów NHL i CLL. Większość AE wystąpiła w stopniu 1-2, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE był niski.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Wskazanie nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym dla leku Imbruvica przez FDA. Tym samym można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest niższy od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ, który wynosi 98,2 tys. zł.

Koszt 3-miesięcznej alternatywnej terapii lenalidomidem i rytuksymabem, według obwieszczenia MZ, wynosi 89,9 tys. zł + koszt terapii refundowanym rytuksymabem.

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

Na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia można oszacować, że koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 90-dni terapii wyniesie dla 77 pacjentów [REDAKTOWANE]. Z kolei koszt oszacowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ wyniesie 7,6 mln zł.

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

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (ESMO 2020, NCCN 2020 i PTOK 2020) u pacjentów z opornym/nawracającym śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej można zastosować ibrutynib, copanlisib, lenalidomid + rytuksymab oraz rytuksymab. Substancje takie jak ibrutynib, copanlisib, lenalidomid nie są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu, przy czym copanlisib nie jest

zarejestrowany do stosowania w Polsce przez co nie może stanowić komparatora. W związku z tym komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu.

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa lenalidomidu określono na podstawie odnalezionych badań przedstawionych w wytycznych NCCN 2020 (Sacchi 2016 i Witzig 2009).

W badaniu Sacchi 2016 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej lenalidomid + rytuksymab, było to badanie II fazy. W badaniu wzięli udział pacjenci z nawrotowym chłoniakiem w strefie brzeżnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmatycznym (LPL) i małym chłoniakiem limfocytowym (SLL). Spośród 39 pacjentów włączonych do badania 21 pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą CR, niepotwierdzoną odpowiedź całkowitą CRu lub odpowiedź częściową PR. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł $ORR = 54\%$. Wskaźnik kontroli nowotworu (definiowany jako stosunek liczby pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilną chorobę (SD) w stosunku do wszystkich pacjentów) wyniósł $TCR = 72\%$. 7 pacjentów (18%) osiągnęło odpowiedź całkowitą, a 6 pacjentów (15%) wykazano progresję choroby. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy odnotowano 14 (36%) zgonów. Mediana PFS wyniosła 22 miesiące.

Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (stopień >2) były neutropenia (56%), trombocytopenia (10%), niedokrwistość (10%) i zakażenie (10%). Odnotowano 11 (28%) przypadków toksyczności niehematologicznej stopnia 3. Żaden pacjent nie zmarł z powodu toksyczności podczas leczenia.

W badaniu Witzig 2009 udział wzięło 43 pacjentów z opornym/nawracającym chłoniakiem nieziarnicznym. Mediana zastosowanych wcześniej terapii wyniosła 3, a u 50% pacjentów wykazano oporność na ostatnią zastosowaną terapię. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ORR wyniósł 23% (10), w tym u 7% pacjentów uzyskano odpowiedź całkowitą (CR). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie wyniosła 3,6 miesiąca, a mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 4,2 miesiąca. Mediana PFS dla całej grupy wyniosła 4,4 miesiąca. Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. dotyczyły neutropenii (odpowiednio 30% i 16%) i trombocytopenii (odpowiednio 14% i 5%).

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.422.158.2020 „Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak węzłowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7)”, data ukończenia: 15 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen - Cilag International N.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag International N.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: Janssen - Cilag International N.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 348/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne netupitantum + palonosetronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne netupitantum + palonosetronum we wskazaniach pozarejestacyjnych: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu – profilaktyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Skojarzenie antracykliny i cyklofosfamidu jest podstawą wielu schematów leczenia przeciwnowotworowego. Najczęstszym i najdotkliwszym działaniem niepodanym tej terapii są wymioty wymuszające niekiedy przerwanie tej ratującej życie terapii. Preparat netupitantum + palonosetronum działa na receptory NK1 i serotoninowy skutecznie zmniejszając nudności i wymioty. Technologia ta uzyskała wcześniej pozytywną opinię Rady 7/2018. Niniejsze stanowisko stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim w zakresie:

- *istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;*
- *istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej*

Dowody naukowe

Jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo NEPA (netupitant + palonosetron) u pacjentów mających otrzymać chemioterapię złożoną z antracyklin i cyklofosfamidu. Badanie opisano w dwóch publikacjach: Aapro 2014 – oceniano skuteczność i bezpieczeństwo NEPA po pierwszym cyklu i Aapro 2016, gdzie wyniki przedstawiono dla 4 cykli. Zarówno po 1 cyklu chemioterapii jak i w kolejnych cyklach badania, NEPA wykazał istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie odpowiedzi całkowitej w opóźnionej fazie (25-120 h): odsetek CR w ramieniu NEPA wynosił 76,9%, a po stronie PALO 69,5%. W fazie



przedłużonej badano tylko odpowiedź ogólną (0-120 h), która wyniosła 80,3 vs 66,7, 83,8 vs 70,3 oraz 83,8 vs 74,6 odpowiednio po 2, 3 i 4 cyklu ($p < 0,0001$). NEPA wykazała istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie CR podczas ostrej i ogólnej fazy oraz większości pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: brak wymiotów w poszczególnych fazach oraz brak znaczących nudności i całkowita ochrona w fazie opóźnionej i ogólnej. W kolejnych cyklach 2-4 rozszerzonej fazy badania NEPA także wykazał istotną statystycznie wyższość nad PALO w zakresie profilaktyki wymiotów i znaczących nudności.

Schemat palonosetron + netupitant (NEPA) rekomendowany jest we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne kliniczne: ASCO 2017, NCCN 2017, MASCC/ESMO 2016. PTOK 2019,.

Problem ekonomiczny

Nie dotyczy tej aktualizacji

Główne argumenty decyzji

- Udokumentowana skuteczność kliniczna
- Wytyczne

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.4321.3.2020 „Netupitantum + Palonosetronum we wskazaniu: Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu – profilaktyka”, data ukończenia: 17.12.2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 349/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych wśród mieszkańców Lublina w wieku 65+”

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych wśród mieszkańców Lublina w wieku 65+”.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez miasto Lublin w zakresie wykrywania chorób otępiennych zakładający przeprowadzenie działań edukacyjnych, wywiadu z pacjentem oraz testów wykrywających otępienia wśród osób powyżej 65 lat. Program ma być realizowany w latach 2021-2022. Planowane koszty całkowite programu zostały określone na 421 800 zł.

Projekt dotyczy ważnego problemu zdrowotnego, ponieważ szacuje się, że w Polsce blisko 501 092 osoby posiada chorobę otępienną, z czego populację 310 tys. osób stanowią mogą chorzy na chorobę Alzheimera, rozpowszechnienie otępień w Polsce w populacji powyżej 65 r. ż. oscyluje w granicach 5,7% do 10% (Alzheimer Europe 2014). W projekcie prawidłowo opisano problem zdrowotny, epidemiologię i populację oraz poprawiono koszty ogólne i jednostkowe. Proponowany program jednak ogranicza się wyłącznie do interwencji diagnostycznych i nie ma zgodności wśród ekspertów odnośnie zasadności tego typu interwencji.

Program niesie również ryzyko nadrozpoznowalności i stygmatyzowania pacjentów.

Program powinien bardziej wyraźnie opisywać procedury postępowania po zakończeniu diagnostyki zaburzeń poznawczych, a zwłaszcza zasady objęcia opieką społeczną i medyczną, a także długofalowego wsparcia dla chorych i opiekunów.



Autorzy programu powinni również uwzględnić szczególnie uwagi zawarte w raporcie AOTMiT dotyczące celów szczegółowych, mierników efektywności oraz ewaluacji, w tym oceny jakości życia pacjentów.

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.441.143.2020 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych wśród mieszkańców Lublina w wieku 65+”, data ukończenia: grudzień 2020 r. oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Wczesne wykrywanie otępień lub innych zaburzeń funkcji poznawczych – wspólne podstawy oceny” z listopada 2018.