



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.30.2021.LAn

Protokół nr 28/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 5 lipca 2021 roku
w formie wideokonferencji

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:02.

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Tomasz Pasierski
7. Rafał Suwiński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Onivyde (irinotecani hydrochloridum trihydricum) w ramach programu lekowego: „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Zejula (niraparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pentatop (natrii cromoglicas) we wskazaniu: alergia pokarmowa, w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej – leczenie wspomagające pacjentów pediatrycznych.



7. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkank Gminy Kalisz Pomorski na lata 2021-2025”.
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną carvedilolum we wskazaniu: zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia.
9. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną benazeprilum we wskazaniu: leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.
10. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną candesartanum cilexetilum we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.
11. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną enalaprilum we wskazaniach: niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.
12. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną losartanum we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.
13. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną quinaprilum we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia.
14. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ramiprilum we wskazaniach: przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.
15. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.
16. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną telmisartanum we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.
17. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valsartanum we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.
18. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił dane odnoszące się do leku Onivyde (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia raka trzustki.

W trakcie trwania prezentacji na posiedzenie dołączyli Jakub Pawlikowski i Piotr Szymański, którzy nie zadeklarowali występowania konfliktu interesów.

Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu.

Rafał Suwiński przedstawił propozycję stanowiska Rady, a w dyskusji, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, głos zabrali: Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Tomasz Pasierski, Piotr Szymański i Jakub Pawlikowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 4 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował informacje o leku Rinvoq (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. ŁZS, po czym głos zabrał Maciej Karaszewski.

Rada wysłuchała stanowisk przedstawicieli pacjentów i ekspertów, dopuszczonych do udziału w posiedzeniu. Goście wypowiedzieli się także na temat leku Rinvoq w ramach programu lekowego dot. ZZSK, a więc w zakresie pkt 4. przyjętego porządku obrad. Ponadto, eksperci odpowiadali na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski, a w doprecyzowaniu treści uchwały udział wzięli Michał Myśliwiec i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił wniosek dot. leku Rinvoq (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. ZZSK, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji Rady, w trakcie której doprecyzowano treść uchwały, głos zabrali: Michał Myśliwiec, Tomasz Młynarski i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował dane dot. leku Zejula (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Rafał Suwiński i Piotr Szymański.

Po doprecyzowaniu treści uchwały, w czym udział wzięli: Michał Myśliwiec, Jakub Pawlikowski, Rafał Suwiński i Tomasz Pasierski, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Pentatop (import docelowy) we wskazaniu dot. alergii pokarmowej, a propozycję stanowiska przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

Po doprecyzowaniu treści uchwały, w czym uczestniczyli Michał Myśliwiec i Piotr Szymański, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji przedstawił założenia programu polityki zdrowotnej gm. Kalisz Pomorski dot. wykrywania raka piersi, a propozycję opinii przedstawiła Dorota Kilańska.

Głos w dyskusji Rady zabrali: Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Dorota Kilańska, Piotr Szymański i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną carvedilolum we wskazaniu dot. zastoinowej niewydolności serca u dzieci przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną benazeprilum we wskazaniu dot. leczenia renoprotekcyjnego u dzieci przedstawił Michał Myśliwiec.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną candesartanum cilexetilum we wskazaniach dot. nadciśnienia tętniczego u dzieci, przewlekłej choroby nerek u dzieci i leczenia renoprotekcyjnego u dzieci przedstawił Tomasz Pasierski.

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

Ad 11. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną enalaprilum we wskazaniach dot. niewydolności serca u dzieci, przewlekłej choroby nerek u dzieci i leczenia renoprotekcyjnego u dzieci przedstawił Piotr Szymański.

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

Ad 12. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną losartanum we wskazaniach dot. nadciśnienia tętniczego u dzieci, przewlekłej choroby nerek u dzieci i leczenia renoprotekcyjnego u dzieci przedstawił Tomasz Pasierski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 13. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną quinaprilum we wskazaniach dot. nadciśnienia tętniczego u dzieci, przewlekłej choroby nerek u dzieci i leczenia renoprotekcyjnego u dzieci przedstawił Michał Myśliwiec.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

Ad 14. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną ramiprilum we wskazaniu dot. przewlekłej choroby nerek u dzieci i leczenia renoprotekcyjnego u dzieci przedstawił Michał Myśliwiec.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

Ad 15. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniu dot. nadciśnienia tętniczego u dzieci przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 14 do protokołu).

Ad 16. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną telmisartanum we wskazaniach dot. nadciśnienia tętniczego u dzieci, przewlekłej choroby nerek u dzieci i leczenia renoprotekcyjnego u dzieci przedstawił Tomasz Pasierski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 15 do protokołu).

Ad 17. Propozycję opinii Rady w zakresie leków zawierających substancję czynną valsartanum we wskazaniach dot. nadciśnienia tętniczego u dzieci, przewlekłej choroby nerek u dzieci i leczenia renoprotekcyjnego u dzieci przedstawił Tomasz Pasierski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 16 do protokołu).

Ad 18. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:31.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 84/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie oceny leku Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego aktualna nazwa: Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy), uprzednia nazwa: Onivyde (irinotecani hydrochloridum trihydricum), koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 4,3 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN 03664898104065, w ramach programu lekowego: „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 4,3 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN 03664898104065. Wnioskowany sposób finansowania to program lekowy dedykowany chorym na uogólnionego raka trzustki, u których wystąpiła progresja choroby po terapii opartej na gemcytabinie (monoterapii lub terapii skojarzonej).

Dowody naukowe

Odnaleziono 1 badanie RCT NAPOLI-1 w którym porównano bezpośrednio irynotekan liposomowy (nal-IRI) + 5FU/LV vs. 5FU/LV.

Odnaleziono także 1 badanie RWD (real world data), w którym porównano nal-IRI + 5FU/LV vs. FOLFOX – Kieler 2019 (2 publikacje).



Ponadto, odnaleziono retrospektywne badanie Yoo 2019, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo *nal-IRI + 5FU/L*, bez grupy kontrolnej.

NAPOLI-1 było badaniem trójramiennym, które, według pierwszego protokołu, miało porównywać stosowanie irynotekanu nanoliposomalnego w monoterapii ze schematem *5FU/LV*. W ramach drugiego protokołu stworzono trzecie ramię polegające na podawaniu ocenianej interwencji w skojarzeniu z *5FU/LV*. Populację stanowili pacjenci z uogólnionym rakiem trzustki po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie. Wyniki analiz wskazują na wydłużenie przeżycia populacji leczonej terapią skojarzoną *nal-IRI + 5FU/LV* o 2 miesiące względem komparatora. Dla drugorzędowego punktu końcowego przeżycie wolne od progresji wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem: stosowanie *nal-IRI + 5FU/LV* wiązało się z wydłużeniem okresu przeżycia wolnego od progresji o średnio 1,6 miesiąca. Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) w grupie stosującej *nal-IRI + 5FU/LV* był znacząco wyższy niż w grupie *5FU/LV* (17% vs 1%). Pod względem jakości życia, wnioskowana interwencja przynosiła poprawę w zakresie bezsenności oraz dolegliwości bólowych.

W badaniu *real world data* (Kieler 2019) wykazano istotną statystycznie przewagę *nal-IRI + 5FU/LV* nad *FOLFOX* w populacji chorych z rakiem trzustki, z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie, w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, co mogło być związane z wpływem kolejnych linii leczenia.

Najczęściej raportowanymi TEAE ≥ 3 stopnia u pacjentów leczonych *nal-IRI + 5FU/LV* zgodnie z protokołem były m.in.: neutropenie, biegunka i zmęczenie.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie *nal-IRI + 5FU/LV* w miejsce *5FU/LV* z perspektywy NFZ [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania *nal-IRI + 5FU/LV* vs *5FU/LV* wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Również stosowanie *nal-IRI + 5FU/LV* w miejsce *FOLFOX* z perspektywy NFZ jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania *nal-IRI + 5FU/LV* vs *5FU/LV* wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiązałoby się z [redacted].

Główne argumenty decyzji

Dowody naukowe wskazują na większą skuteczność kliniczną nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu ze schematem 5FU/LV. Zysk dotyczy odsetka odpowiedzi, czasu do progresji (wydłużenie mediany o 1.6 miesiąca) i przeżyć całkowitych (wydłużenie mediany o 2 miesiące). Dowody te są jednak niskiej jakości (brak zaślepienia w badaniu RCT, niewielka liczebność i heterogenność kliniczna badanej grupy). Heterogenność dotyczy, między innymi, liczby linii chemioterapii stosowanej z powodu rozsiewu przed włączeniem do badania, co jest istotne w dobie częstego stosowania niezawierającego gemcytabiny schematu FOLFIRINOX, jako pierwszej linii leczenia uogólnionego raka trzustki. Inne badania nie miały losowo dobranej grupy kontrolnej, co znacząco ogranicza wnioskowanie. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne są negatywne (HAS, NICE, PBAC) lub zawierają warunek poprawy efektywności kosztowej (pCODR). Analiza wnioskodawcy wykazała, że lek [REDAKTOWANE] w Polsce, pomimo [REDAKTOWANE].

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 2021 r., poz. 523), 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.4331.3.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) w ramach programu lekowego: leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9”, data ukończenia: 24.06.2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Servier Polska sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Servier Polska sp. z o. o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 85/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

Rada Przejrzystości uznaje zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabletek, EAN: 08054083020334, w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem [REDACTED] do poziomu kosztów leczenia tofacytynibem.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

1. doprecyzowania wymagają zapisy dot. kwalifikacji do programu lekowego;
2. zmianę definicji odpowiedzi na leczenie w zakresie oceny parametrów DAS28 lub DAS: zmniejszenie wartości tych parametrów o co najmniej 20% po 3 mies. oraz osiągnięcie DAS 28 <2,6 (lub DAS <3,2) po 6 miesiącach.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. psoriatic arthritis, PA, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. Na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS w Polsce można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys. ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Leki stosowane w ŁZS to: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ), glikokortykosteroidy, leki modyfikujące działanie układu odpornościowego (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna i leflunomid), oraz leki dostępne w ramach programu lekowego: etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, iksekizumab, sekukinumab, tofacytynib.

Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych JAK. JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów



komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Upadacytynib (rinvoq) jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy rinvoq może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Aktualnie, w ramach programu lekowego: Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3), jest refundowany inny inhibitor JAK-tofacytynib.

Dowody naukowe

Włączono 2 pierwotne badania z randomizacją SELECT-PsA 1 oraz SELECT-PsA 2, w których upadacytynib porównano z placebo lub adalimumabem (SELECT-PsA 1) lub wyłącznie z placebo (SELECT-PsA 2) w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden nie biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (LMPCh).

Wyniki SELECT-PsA 1:

- w grupie przyjmującej upadacytynib (UPA) w porównaniu do grupy przyjmującej adalimumab (ADA) wykazano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia odpowiedzi ACR20 w 24 tygodniu obserwacji (OR=2,44; 95% CI: 1,83; 3,24; $p<0,05$), odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu (OR=1,39; 95% CI: 1,06; 1,82; $p<0,05$) oraz odpowiedzi PASI 75 w 16 tygodniu obserwacji (OR=1,48; 95% CI: 1,01; 2,18). Ponadto wykazano istotnie statystycznie większą poprawę zdolności funkcjonalnych chorego w skali HAQ DI w grupie UPA względem ADA, zarówno w okresie 12. jak i 24 tygodni obserwacji ($p<0,05$);
- najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich grupach były zakażenia ogółem: dla porównania UPA z ADA odpowiednio 39,4% vs 34% (OR=1,26; 95% CI: 0,95; 1,66), oraz dla porównania UPA z PLC odpowiednio 39,4% vs 33,1% (OR=1,31; 95% CI: 0,99; 1,74; RD=0,06; 95% CI: -0,001; 0,13).

Dla porównania UPA względem ADA istotnie statystycznie rzadziej w grupie UPA występowały zaburzenia czynności wątroby, odpowiednio 9,1% vs 15,6% (OR=0,54; 95% CI: 0,36; 0,82; NNH=15; 95% CI: 10; 50).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania UPA względem ADA w zakresie profilu bezpieczeństwa.

Wyniki SELECT-PsA 2:

- dla wszystkich ocenianych punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść UPA względem placebo (PLC)

- istotnie statystycznie częściej w grupie UPA względem PLC występowały zaburzenia czynności wątroby, odpowiednio 9,1% vs 3,8% (OR=2,54; 95% CI: 1,40; 4,63; NNH=20; 95% CI: 11; 50) oraz zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, odpowiednio 8,9% vs 1,4% (OR=6,75; 95% CI: 2,82; 16,15; NNH=14; 95% CI: 10;20).

Wyniki metaanalizy sieciowej:

[Redacted]

[Redacted]

Problem ekonomiczny

[Redacted] dostępnych
w ramach programu lekowego [Redacted]

[Redacted]

[Redacted] przewidywany jest [Redacted] wydatków płatnika publicznego
odpowiednio w I. i II. roku refundacji natomiast [Redacted]
w przypadku objęcia leczeniem UPA [Redacted]

Główne argumenty decyzji

1. Lek stanowi dodatkową alternatywę terapeutyczną dla osób z ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów.
2. Istotna statystycznie przewaga nad adalimumabem.
3. Dowody naukowe (pośrednie) wskazują na podobną skuteczność w zakresie efektywności klinicznej, bezpieczeństwa i wpływu na jakość życia w stosunku do innych aktualnie finansowanych terapii w tym programie lekowym.
4. Refundacja, [Redacted], pozostanie [Redacted] na budżet płatnika publicznego.

5. Pozytywne rekomendacje refundacyjne: SMC2021 i HAS 2021.

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 2021 r., poz. 523), 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.4231.24.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacetynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)«”, data ukończenia: 24 czerwca 2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów i ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 86/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku
w sprawie oceny Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu
lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia
stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod EAN: 08054083020334, w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że [redacted] [redacted] w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej technologii lekowej nie był wyższy od kosztu najtańszego leku biologicznego dotychczas refundowanej w programie lekowym.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), należące do grupy spondyloartropatii zapalnych (SpA), jest to przewlekła, postępująca choroba zapalna, obejmująca głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, która nieleczona, prowadzi do ich stopniowego zeszywnienia. Choroba rozpoczyna się przed 40. r.ż., ale w większości przypadków jej pierwsze objawy pojawiają się przed 30.r.ż. Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej, z uwagi na występujące powikłania. W związku z postępującym ograniczeniem sprawności, po 10 latach trwania choroby ok. 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej.

Według danych NFZ, liczba pacjentów ogółem leczonych w ramach programu lekowego B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” wyniosła w 2019 r. 3 564 osób. Program ten obejmuje inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab) oraz inhibitor IL-17 (sekukinumab).



Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu, biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym.

Produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany w leczeniu ZZSK u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. W tym wskazaniu został on zarejestrowany przez EMA w dniu 22 stycznia 2021 r. Lek ten jest zarejestrowany także w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Postać i dawka leku to tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl.

Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego, Rinvoq ma być stosowany u pacjentów z ZZSK z aktywną i ciężką postacią choroby, z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Dowody naukowe

Jedynym odnalezionym badaniem dla upadacytynibu w ZZSK jest badanie RCT SELECT AXIS I, porównujące UPA z placebo w 14-tygodniowym okresie obserwacji (publikacja główna van der Heijde 2019, raport EMA 2020 z danymi z 64 tygodniowego okresu obserwacji w otwartej fazie badania oraz abstrakty: van der Heijde 2019a, Kiltz 2020 i Deodhar 2020a), w którym udział wzięło 93 pacjentów w ramieniu UPA i 94 w ramieniu PLC. W populacji per protocol, szansa na uzyskanie odpowiedzi ASAS 40 (pierwszorzędowy punkt końcowy) była 3,5-krotnie wyższa u stosujących UPA niż PLC. Odsetki osób, które osiągnęły tę odpowiedź wynosiły 56% (UPA) i 27% (PLC). Szansa uzyskania odpowiedzi ASAS 20 była 2,6-krotnie wyższa (UPA vs PLC), a częściowej remisji według ASAS – ponad 20-krotnie wyższa. Średnia zmiana aktywności choroby, mierzona ASDAS, była większa u stosujących UPA vs PLC. Średnia zmiana w ramieniu UPA była istotna klinicznie. Szansa na uzyskanie istotnej klinicznie poprawy, wyrażonej w skali ASDAS, była ponad 5-krotnie wyższa dla UPA niż dla PLC. Szansa na uzyskanie odpowiedzi BASDAI 50 (tj. ≥ 50 -procentowej) istotnej klinicznie poprawy wyniku w skali BASDAI była 2,7-krotnie wyższa (UPA vs PLC). Ten punkt końcowy osiągnęło odpowiednio 45% i 23% badanych.

W badaniu przewidziano przedłużoną otwartą fazę, w której chorzy z obu ramion po 14 tygodniach przechodzą na leczenie upadacytynibem. Wyniki dla 64-tygodniowego okresu obserwacji sugerują, że, w zakresie punktów końcowych istotnych klinicznie, odpowiedź na leczenie utrzymuje się na względnie stałym poziomie do końca ocenianego interwału. Odpowiedź ASAS 40 osiągnęło 85% badanych. Częściową remisję, według ASAS, osiągnęło od 40% do 46%, a odpowiedź BASDAI 50 od 70% do 82%, w zależności od metody raportowania.

Nie stwierdzono IS różnic w jakości życia, mierzonej kwestionariuszem ASQoL, pomiędzy UPA i PLC.

Przeprowadzona w badaniu analiza bezpieczeństwa, w porównaniu z placebo, nie wykazała istotnych statystycznie różnic, w tym w zakresie zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, poważnych AEs oraz AEs związanych z leczeniem. Do najczęstszych AEs należały: zakażenia, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej i zaburzenia wątrobowe.

Wnioskodawca przeprowadził ponadto porównanie pośrednie (metaanalizę sieciową) z lekami biologicznymi, do którego włączono 15 badań RCT. Uwzględnione zostały dane pochodzące z 14-tygodniowego okresu obserwacji dla UPA oraz od 12 do 16 tygodni obserwacji dla komparatorów. Porównanie pośrednie

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wielkość udziałów UPA w populacji leczonej w ramach PL B.36 wyniesie około [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji.

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto, przy której koszt stosowania technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. ADA. Obliczona w ten sposób CZN jest [redacted] od ceny wnioskowanej [redacted]

W analizie wpływu na budżet założono, że UPA, jako druga technologia w programie lekowym B.36 niebędąca inhibitorem TNF-alfa, osiągnie połowę udziałów w populacji rozpoczynających leczenie w programie od innej substancji niż inhibitor TNF-alfa oraz zmieniających terapię na inną niż inhibitor TNF-alfa. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują [redacted]

[redacted] Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Wydatki inkrementalne przyjmowały wartości [redacted] w II. roku horyzontu czasowego analizy, [redacted]

zaobserwowano w scenariuszu, w którym

w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Należy zaznaczyć, że brak jest danych dotyczących odsetka chorych stosujących wyższą dawkę leczenia podtrzymującego w polskiej populacji,

Kolejne ograniczenie analizy wiąże się z przyjęciem niższych kosztów świadczeń u pacjentów stosujących UPA, względem komparatorów, z uwagi na doustną drogę podania. Założono, że każde podanie podskórne leku jest realizowane w ramach wizyty ambulatoryjnej, a jego podanie nie generuje żadnych kosztów. Leki podawane podskórnie mogą być jednak stosowane przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu samodzielnie, zaś wydanie leku w tabletkach może być zrealizowane także w ramach świadczenia ambulatoryjnego.

Główne argumenty decyzji

W świetle opinii przedłożonych przez ekspertów klinicznych aktualnie w leczeniu ZZSK istnieje możliwość stosowania leków biologicznych o dwóch mechanizmach działania, które pozwalają na skuteczne leczenie określane jako niską aktywność choroby u 60% pacjentów. Wobec pozostałych nie ma możliwości skutecznego leczenia choroby. Możliwość zastosowania leku o innym mechanizmie działania daje szansę na osiągnięcie niskiej aktywności ZZSK u większej grupy chorych. Ważna jest też droga podania leku i brak konieczności przechowywania go w niskiej lodówkowej.

Odsetek leczonych UPA w ramach programu lekowego eksperci ocenili na około 10%. Jak wskazano, większość pacjentów będzie stosować UPA po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa, mniej po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa i IL-17, które były nieskuteczne i wyczerpały się możliwości terapeutyczne a choroba jest aktywna. Ze względu na szybkie działanie UPA lek ten może być stosowany u chorych z bardzo duża aktywnością choroby, z odczuwanym silnym bólem, a ze względu na krótki okres półtrwania, korzyści ze stosowania tego leku mają osoby planujące prokreację lub chorzy z zaplanowanym zabiegiem operacyjnym (np. endoprotezoplastyką stawu biodrowego). Ze względu na większe doświadczenie, wynikające z wieloletnich badań klinicznych oraz długotrwałego stosowania, anty TNF i anty IL-17 powinny być lekami I rzutu, a inhibitory JAK mogłyby stanowić leczenie II rzutu, po niepowodzeniu lub w razie nietolerancji pozostałych leków.

Jedyne zalecenia, bezpośrednio odnoszące się do stosowania UPA w leczeniu ZZSK, odnaleziono na portalu Medycyna Praktyczna – Interna, powołującym się

na wytyczne ASAS-EULAR 2016 i ACR/SAA/SPARTAN 2019. W ich świetle celowane syntetyczne inhibitory kinaz janusowych (tofacytynib, baricytynib, upadacytynib) należy stosować w przypadku niemożności zastosowania inhibitorów TNF i IL-17 lub ich nieskuteczności.

Pozytywna rekomendacja HAS 2021 podkreśla, że upadacytynib jest pierwszym lekiem anty-JAK oraz pierwszym lekiem stosowanym doustnie w terapii ZZSK i stanowi opcję terapeutyczną w ocenianej populacji chorych. Zwrócono jednocześnie uwagę na niepewność danych dotyczących skuteczności klinicznej leku w drugiej i kolejnych liniach leczenia oraz jego profilu bezpieczeństwa. Natomiast w warunkowo pozytywnej rekomendacji australijskiej PBAC 2021 uznano, że efektywność kosztowa leku zostanie uznana za akceptowalną, gdy jego koszt zostanie obniżony do najtańszego biologicznego leku przeciwreumatycznego modyfikującego chorobę (bDMARD) w tym wskazaniu. Odnaleziono ponadto informacje o toczącym się procesie oceny leku w Wielkiej Brytanii i w Niemczech.

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 2021 r., poz. 523), 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.4231.25.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)«”, data ukończenia: 24.06.2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów i ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 87/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku
w sprawie oceny leku Zejula (niraparibum) w ramach programu
lekowego: „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na
zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka
otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., EAN (GTIN): 05909991425487*
- *Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 84 kaps., EAN (GTIN): 05909991425494,*

w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek obejmuje terapię podtrzymującą u pacjentek z zaawansowanym (st. III lub IV wg FIGO) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z częściową lub całkowitą odpowiedzią na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny, które spełniają pozostałe kryteria selekcji do w/w programu.

Według FIGO surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości powinny być rozpatrywane łącznie. Według raportu KRN z 2020 roku w Polsce w 2018 r. nowotwór złośliwy jajnika był piątym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet (4,5% wszystkich rozpoznanych nowotworów złośliwych u kobiet) i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce (6,1% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet). Nowotwory jajowodu przypuszcza się, że są rzadkie, ale ich liczba może być niedoszacowana, ponieważ doniesienia histologiczne, molekularne i genetyczne wskazują, że nawet 80% guzów klasyfikowanych jako



surowicze raki jajnika lub otrzewnej mogą wywodzić się z końcowej części jajowodu.

Według danych KRN standaryzowane wskaźniki 5-letnich przeżyć u chorych na raka jajnika (tj. z rozpoznaniem obejmującym kody ICD-10: C48.0-C48.2, C56.9, C57.0-C57.4, C57.7-C57.9) w Polsce w latach 2005–2009 wynosiły 34,3%.

Dowody naukowe

W analizie skuteczności (mediana okresu obserwacji: 13,8 mies.) wykazano, że NIR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w populacji ogólnej pacjentek oraz w subpopulacjach HRD BRCA- i HRP (porównanie bezpośrednie). W badaniu nie osiągnięto mediany OS (dane dla OS są niedojrzałe). Mediana PFS w gr. NIR w populacji ogólnej wyniosła 13,8 mies., a w gr. PLC – 8,2 mies. Analiza punktów końcowych raportowanych przez pacjentów nie wykazała różnic w ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem pomiędzy NIR a PLC. Ogólnie uznano, że wskaźnik użyteczności zdrowotnej wykazał niewielką poprawę u pacjentów, którzy otrzymywali NIR w porównaniu z PLC.

Dla NIR w porównaniu do OLA (mediana okresu obserwacji: NIR: 13,8 mies., OLA: 40,7 mies. oraz 4,8 lat) w subpopulacji pacjentek z mutacją BRCA nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie przeżycia wolnego od progresji lub zgonu (porównanie pośrednie).

W ramach najważniejszych ograniczeń analizy klinicznej wnioskodawcy należy wskazać brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NIR we wnioskowanym wskazaniu oraz występowanie heterogeniczności klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Wyniki opierają się na obliczeniach własnych z powodu braku dostępności do danych pierwotnych. Przedmiotowy wniosek został złożony w styczniu 2021 r., natomiast do tego czasu nadal nie opublikowano danych dla ocenianej populacji z okresu dłuższego niż rok 2019 r. Dodać należy, że wnioskowana populacja jest szersza niż populacja uwzględniona w badaniu PRIMA stanowiącym podstawę analizy klinicznej wnioskodawcy, gdzie

Założenie korzyści w szerszej populacji opiera się na symulacji przedstawionej w doniesieniu konferencyjnym (Hollis 2020).

W odnalezionych przeglądach systematycznych (Gong 2020, Haddad 2020, Ibrahim 2020, Jiang 2020, Lee 2020, Lin 2021, Ruscito 2020, Shao 2020, Stemmer 2020, Tew 2020) dotyczących pacjentek z rakiem jajnika lub nowotworami pochodzenia epitelialnego uwzględniano badanie PRIMA i wskazywano, że inhibitory PARP, w tym niraparyb, poprawiają wyniki PFS u pacjentek

z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika. Ww. przeglądy oceniono jednak jako krytycznie niskiej wiarygodności wg AMSTAR II.

Analizę bezpieczeństwa wykonano na ogólnej populacji pacjentek (bez względu na status HDR/HDP i mutację BRCA). Wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść NIR w porównaniu do PLC w ocenie zdarzeń niepożądanych, m.in.: ogółem (bez względu na stopień nasilenia), związanych z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia), ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia, redukcji dawki oraz tymczasowego przerwania leczenia. Zestawiając wyniki bezpieczeństwa, w badaniu oceniającym NIR najczęściej ($u \geq 35\%$ pacjentów) raportowano niedokrwistość, nudności, trombocytopenię i zaparcia, zaś w badaniu oceniającym OLA ($u \geq 35\%$ pacjentów) – nudności, zmęczenie, wymioty oraz niedokrwistość.

Niraparyb został wymieniony w trzech wytycznych: brytyjskich (NICE 2021) i amerykańskich (ASCO 2020): u chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w st. III-IV o ile nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na CTH pierwszej linii opartą na platynie; amerykańskich (NCCN 2021): u chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej st. II-IV o ile wcześniej nie stosowano bewacyzumabu lub stosowano, ale pacjentka ma germinalną lub sporadyczną mutację BRCA1/2. Większość wytycznych wskazuje jednak, że wśród dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, u których zakończono CTH I linii opartą na pochodnych platyny prowadzi się obserwację/kontrolę (PTGO 2017, PTG 2016, PTOK 2013, ESMO 2020, BGSC 2017, KCE 2016, NCCN 2021, FIGO 2018, AHS 2013).

Problem ekonomiczny

Według analizy kosztów-użyteczności NIR w porównaniu do obserwacji jest [] bez względu na zastosowanie RSS. Zgodnie z analizą minimalizacji kosztów wnioskodawcy NIR w porównaniu do komparatora (OLA) jest [] przy dawkowaniu według badań klinicznych, ale dawkowanie to może różnić się od tego z rzeczywistej praktyki klinicznej. Ponadto nie są znane rzeczywiste dane dla OLA (np. RSS, udział w rynku poszczególnych tabletek i różnice w czasie stosowania terapii), które mogą istotnie wpłynąć na wyniki. Z perspektywy płatnika publicznego objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiązałoby się z [] obciążeniem budżetu publicznego.

Dodać należy, że w analizie ekonomicznej wyniki OS, PFS i TTD z badania PRIMA z krótkiego okresu obserwacji (mediana 13,8 miesiąca) ekstrapolowano na dożywotni horyzont czasowy (odpowiadający 39 latom), co wiązało się z dużą niepewnością. Istnieje również ryzyko, że założony w analizie ekonomicznej stosunek PFS do OS może być zawyżony. Przyjęte założenie, że pacjentki, które osiągną remisję długookresową będą mieć przeżywalność na poziomie populacji ogólnej również wydaje się mało prawdopodobne.

Większość z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych uzależniła refundację od poprawy współczynnika opłacalności (pERC 2021, SMC 2021) lub spełnienia warunków porozumienia o zarządzaniu dostępem (NICE 2021), aby zebrać dodatkowe dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Produkt leczniczy Zejula

Główne argumenty decyzji

Niedojrzałość danych, niska wiarygodność dowodów w zakresie twardej punktów końcowych (w tym OS) i związana z tym niepewność wnioskowania dotycząca korzyści klinicznych, a także obciążenie dla płatnika publicznego.

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 2021 r., poz. 523), 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.4231.23.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Zejula (niraparibum) w ramach programu lekowego: »Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)«, data ukończenia: 24.06.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 88/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Pentatop (natrii cromoglicas) we wskazaniu: alergia pokarmowa, w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej – leczenie wspomagające pacjentów pediatrycznych

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Pentatop (natrii cromoglicas), kapsułki twarde à 100 mg, we wskazaniu: alergia pokarmowa, w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej – leczenie wspomagające pacjentów pediatrycznych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Według Panelu Ekspertów Narodowego Instytutu Alergologii i Chorób Zakaźnych 2010, alergia pokarmowa jest definiowana, jako „niekorzystny efekt zdrowotny wynikający ze specyficznej odpowiedzi immunologicznej, która występuje w sposób powtarzalny po ekspozycji na dany pokarm”.

Obiektywnie potwierdzone objawy podmiotowe lub przedmiotowe alergii pokarmowej wywołane są przez spożycie określonego pokarmu lub składnika pokarmowego w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby. Najważniejszymi i najsilniejszymi alergenami pokarmowymi są białka o średniej masie cząsteczkowej 15-40 kDa i glikoproteiny rozpuszczalne w wodzie o masie cząsteczkowej 10-70 kDa.

Podstawą klasyfikacji niepożądanych reakcji alergicznych na pokarm jest uwzględnienie mechanizmów patofizjologicznych, które odpowiadają za powstawanie określonych objawów klinicznych. Drogą do lepszego zrozumienia patogenezы choroby, co ma zasadnicze znaczenie w prawidłowej diagnozie i leczeniu pacjentów, jest podział alergii pokarmowej na fenotypy i endotypy. Biorąc pod uwagę fenotypy alergii pokarmowej, termin ten obejmuje, zatem zarówno alergie, w których pośredniczą immunoglobuliny E (IgE) – alergia klasyczna, krzyżowa, uczulenie powietrzno pochodne, zespół galaktozy- α -1,3 galaktozy (alfa-gal) oraz uczulenie niereaktywne; jak i alergie pokarmowe niezależne od IgE.



Dane sugerują, że alergie pokarmowe są problemem powszechnym i nasiliły się w ciągu ostatnich 2-3 dekad. W ostatnich latach w większości badanych populacji obserwuje się wzrost zapadalności na choroby alergiczne, głównie nadwrażliwości alergicznej na pokarm (np. w Europie w ciągu ostatnich 10 lat wzrost ~2-krotny). Częstość alergii zgłaszana przez chorych, jako subiektywne odczucie nietolerancji pokarmu wynosi 12-13%, ale rozpoznanie można potwierdzić wiarygodnymi badaniami w ~3% przypadków.

Dowody naukowe

Do analizy włączono przegląd systematyczny Silva 2014, w którym nie przedstawiono szczegółowych wyników dla zastosowania kromoglikanów sodu, szerzej zaliczonych do stabilizatorów mastocytów, jednak zidentyfikowano w ramach przeglądu 4 RCT i 2 nierandomizowane badania (Businco 1986, Zur 2002, Gerrard 1979, Spira 1988, Ortolani 1983, Ellul-Micallef 1983), w których potwierdzono, że profilaktyka z wykorzystaniem stabilizatorów może łagodzić objawy oraz ciężkość przebiegu u dzieci oraz dorosłych. Trzy odnalezione badania nie potwierdziły żadnych korzyści (Dannaeus 1977, Daugbjerg 1984, Burks 1988). W ramach odnalezionych dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano również opis dwóch przypadków Sugimura 2009 oraz pracę poglądową Edwards 1995. W analizowanym przeglądzie Silva 2014 uzyskano niejednoznaczne wyniki, dotyczące stabilizatorów komórek tucznych (kromoglikan sodu), stosowanych profilaktycznie w przypadku objawów alergii pokarmowej. Cztery randomizowane badania i dwa nierandomizowane porównania wykazały, że stabilizatory komórek tucznych zmniejszają objawy lub nasilenie u dzieci oraz dorosłych. Trzy badania z randomizacją nie przyniosły żadnych korzyści. Odnotowano skutki uboczne, ale zwykle nie były one poważne. Istnieją bardzo niskiej jakości dowody, aby zalecać leki stabilizujące komórki tuczne w profilaktyce leczenia objawów u niektórych dzieci lub dorosłych z alergią pokarmową.

Problem ekonomiczny

Pismem z dnia 7 grudnia 2020 roku, znak PLD.45340.3011.2020.3.KW przekazano informację, że w zbliżonym wskazaniu tj. alergia pokarmowa refundowano produkt leczniczy Nalcrom (natrii cromoglicas) tabletki à 100 mg, opakowanie 100 tabletek: w 2016 roku 16 opakowań dla dwóch pacjentów (wiek: 12 oraz 42 lata) za kwotę 5600 zł netto; w 2017 roku 54 opakowań dla trzech pacjentów (wiek: 13, 42 oraz 61 lat) za kwotę 18900 zł netto; w 2018 roku 54 opakowań dla trzech pacjentów (wiek: 14, 43 oraz 62 lata) za kwotę 18900 zł netto; w 2019 roku 45 opakowań dla trzech pacjentów (wiek: 15, 44 oraz 63 lata) za kwotę 15750 zł netto; w 2020 roku 57 opakowań dla trzech pacjentów (wiek: 16, 45 oraz 64 lata) za kwotę 19950 zł netto. Dodatkowo podano informacje, że zarówno cena produktu leczniczego Pentatop jak i produktu leczniczego Nalcrom wynosi 350 zł i jest to cena netto sprzedaży produktu do apteki,

zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z dn. 07.12.2020 r. dla leku Nalcrom oraz z dn. 03.11.2020 r. dla leku Pentatop). W związku z brakiem zauważalnego trendu wzrostowego populacji korzystającej z leku Nalcrom w latach ubiegłych, ewentualne wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Pentatop może wiązać się z wydatkami NFZ rzędu kilkunastu tysięcy złotych.

Główne argumenty decyzji

Wnioskowana technologia (kromoglikan sodu, Pentatop lub Nalcrom) wymieniana jest w polskim dokumencie, jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu II rzutu przewlekłych objawów alergii pokarmowych, szczególnie u dzieci <3. r.ż. (w oparciu o wyniki polskiego badania Zur 2001). Pozostałe wytyczne wskazują jedynie, że terapia kromoglikanem sodu w warunkach badań klinicznych nie wykazała korzystnego wpływu na objawy chorobowe eozynofilowego zapalenia przetyku lub nie przyniosła pozytywnych rezultatów w leczeniu dzieci z atopowym zapaleniem skóry i udokumentowaną alergią na jaja.

W wytycznych zwrócono również uwagę na zapewnienie pacjentom z alergiami pokarmowymi właściwej opieki dietetycznej wyspecjalizowanych dietetyków. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leku Pentatop we wnioskowanym wskazaniu.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.18.2021 „Pentatop (kromoglikan sodu) we wskazaniu alergia pokarmowa, w przypadku której nie można uniknąć alergenów mimo zastosowania diety eliminacyjnej”, data ukończenia: 29.06.2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 85/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku
o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania
raka piersi wśród mieszkank Gminy Kalisz Pomorski
na lata 2021-2025”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkank Gminy Kalisz Pomorski na lata 2021-2025”, pod warunkiem ograniczenia populacji do wieku 45-49 lat, uwzględnienia uwag wskazanych w Raporcie analitycznym.

Uzasadnienie

Celem PPZ jest zmniejszenie negatywnych konsekwencji późnego wykrycia choroby oraz zwiększenie świadomości zdrowotnej w zakresie profilaktyki raka piersi wśród mieszkank Gminy Kalisz Pomorski w wieku 40-49 lat w latach 2021-2025.

Populacja docelowa Programu to kobiety w wieku 40-49 lat zamieszkałe na terenie Gminy Kalisz Pomorski (1050 osób, co stanowi ok. 40% populacji docelowej). Zaplanowane interwencje będą realizowane w dwóch etapach. W pierwszym etapie będzie to akcja informacyjno-edukacyjna, edukacja zdrowotna, instruktaż samobadania piersi oraz kwalifikacja do badań przesiewowych. Natomiast w drugim etapie badanie przesiewowe MRTG (mammografia).

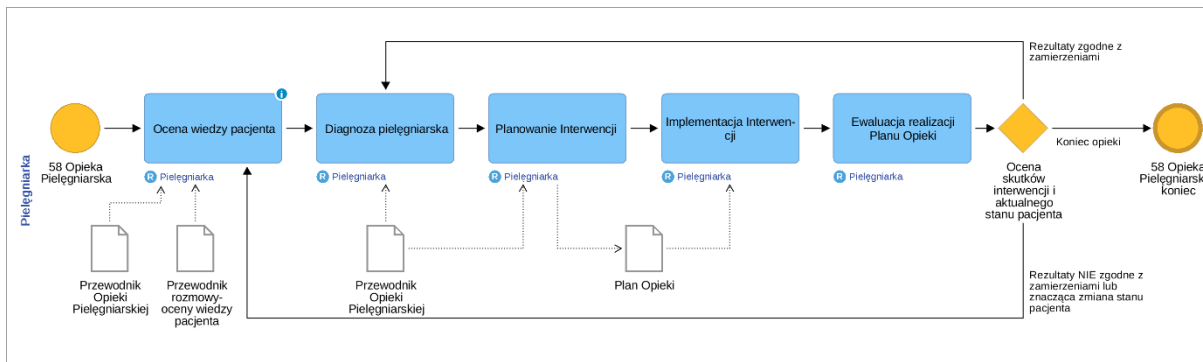
Realizacja edukacji będzie obejmować co najmniej jeden 30 minutowy wykład o tematyce profilaktyki nowotworu piersi. Tematyka wykładu będzie dotyczyć m.in. czynników ryzyka, etiologii, epidemiologii, objawów, diagnostyki, metod profilaktyki pierwotnej i wtórnej nowotworu piersi, motywowania do udziału w badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi oraz wczesne rozpoznawanie oznak mogących świadczyć o rozwijającej się chorobie nowotworowej. W trakcie wykładu poruszone zostaną również aspekty dotyczące korzyści, ale i zagrożeń związanych z realizacją badania palpacyjnego piersi.

Uczenie się dorosłych przebiega najlepiej gdy przestrzega pewnych zasad podnoszących ich efektywność, gdyż zapamiętują oni: 20% tego, co słyszą, 30% tego, co widzą, 50% tego, co widzą i słyszą, 70% tego, co widzą, słyszą i mówią;



i 90% tego, co widzą, słyszą, mówią i robią [American National Cancer Institute, 2005].

Edukacja powinna być wykonana zgodnie z przygotowanym wraz z jej beneficjentem planu i dostosowana do wyniku oceny deficytu kompetencji zdrowotnych - realizowana według modelu postępowania, jak poniżej:



Źródło: DR SOZ, UMed w Łodzi 2020

Zaleca się przeprowadzanie edukacji zdrowotnej kobiet dotyczącej przede wszystkim wczesnego rozpoznawania u siebie oznak mogących świadczyć o rozwijającej się chorobie nowotworowej [ACS 2015, ACOG 2011, NCCN 2011, PTG 2005]. Badania wskazują, że wykonywanie samobadania piersi zależy od przekonań zdrowotnych kobiet, w związku z czym w planowanych edukacjach zdrowotnych należy wziąć pod uwagę przede wszystkim motywację kobiet do wykonywania tego badania [Ergin 2012].

Mammografia jest rekomendowanym badaniem przesiewowym w kierunku nowotworów piersi [ACS 2020, NCCN 2020, ESMO 2019, ACR 2018, CTFPHC 2018, Prescrire International 2015, WHO 2014, SEOM 2014, PTOK 2013, MZ/COIMSC 2013, NICE 2013, ACOG 2011, NCI 2010, PTG 2005]. W większości wytycznych zalecane jest wykonywanie mammografii od 50. r.ż.

Ocena zasadności realizacji takiego programu dokonana przez niezależną organizację analizującą wyniki programów profilaktycznych (w tym co najmniej USPSTF, i Cochrane Collaboration)

Interwencje edukacyjne w zakresie profilaktyki raka prowadzą do nasilenia konstruktywnych zachowań zdrowotnych [Booker i in., 2014]. Edukacja w zakresie badań przesiewowych w kierunku raka piersi to program o niskich kosztach, przynoszący duże korzyści dla zdrowia kobiet na całym świecie [Kennedy i in., 2016]. Edukacja na temat raka piersi może zwiększyć praktykę BCS i wiedzę kobiet [Gözüm et al., 2010].

Wczesne wykrycie raka piersi u kobiet prowadzi do zwiększenia ich przeżywalności po postawieniu diagnozy i zmniejsza związaną z tym śmiertelność [İz i Tümer, 2016; Ardahan i in., 2015]. Stąd promocja zachowań związanych z badaniami przesiewowymi w kierunku raka piersi zmniejsza

zachorowalność i śmiertelność z powodu raka piersi poprzez wczesne rozpoznanie choroby [Arrospide i in., 2015]. Istnieją trzy sposoby wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka piersi, w tym: samobadanie piersi, badanie kliniczne przez personel medyczny oraz mammografia [Calonge i in., 2009].

Zasadnicze zastrzeżenia wynikające z badań naukowych

Zgodnie z wynikami metaanalizy, realizacja badań przesiewowych w kierunku raka piersi, z wykorzystaniem mammografii, w populacji kobiet 40-49 lat nie ma istotnego statystycznie wpływu ani na obniżenie ryzyka zgonu z powodu raka piersi, ani z jakiegokolwiek innej przyczyny – odpowiednio $RR=0,98$ [Ende 2017]. Dopuszcza się rozszerzenie przedziału wiekowego w populacji docelowej, jednakże decyzja w tym zakresie, w przypadku kobiet między 45 a 49 r.ż., u których potencjalne szkody często przewyższają korzyści, wynikające z prowadzenia badań mammograficznych, powinna być podejmowana indywidualnie i głównie w grupach zwiększonego ryzyka [PTOK 2020, ECIBC 2020, ESMO 2019, ACP 2018, CTHPH 2018, RACGP 2018, USPSTF 2016, SEOM 2014, EUSOMA 2012].

Indywidualna, pogłębiona edukacja zwiększa poziom wiedzy i winna być prowadzona przez przeszkolony personel, posiadający najaktualniejszą wiedzę i wspólne protokoły postępowania [Noman i in., 2021]. Współpraca interprofesjonalna poprawia wyniki opieki zdrowotnej [Cochrane Database Syst Rev. 2017]. Prowadzący powinni mieć kwalifikacje do zastosowania technik coachingu zdrowotnego, które zwiększają efektywność edukacji, jak: kontakt bezpośredni, sms, telefony, chat z klientem, rozmowy telefoniczne. [Wetze 2007].

Udowodniono wpływ prowadzenia działań edukacyjnych w wymiarze 60-90 minut w 3 sesjach, na świadomość uczestnika o raku piersi, determinując średni wzrost wyniku testu sprawdzającego wiedzę o 3,45 pkt. [Torbaghan 2011]. Stwierdza się istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa systematycznego realizowania samobadań piersi po 3 miesiącach na skutek realizacji działań edukacyjnych w wymiarze 120 minut o 300% [Secginli 2011].

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie w ramach programów polityki zdrowotnej:

1. działań informacyjno-edukacyjnych, przygotowanych na podstawie planu edukacji, zawierającego treści oparte o przykłady najskuteczniejszych interwencji edukacyjnych, metody i techniki oraz narzędzia,
2. interwencji nacelowanych na modyfikację stylu życia,
3. działań organizacyjnych, ułatwiających pacjentkom korzystanie z badania w czasie pracy.

Zgodność organizacji proponowanego programu z organizacją programów uznawanych za skuteczne

W zakresie oceny efektywności kompetencji zdrowotnych należy wykorzystywać wystandaryzowane i opisane naukowo narzędzia, jak Breast Cancer Awareness Measurement [Linsell et al. 2010].

W zakresie kompetencji edukacyjnych w środowisku nauczania i wychowania interwencje powinny być realizowane przez pielęgniarki/higienistki szkolne z wykorzystaniem oraz modelu zmiany zachowań „5 A” [Prochaska, 1992].

W zakresie metod edukacji modelu L.E.A.R.N.S. i techniki komunikacji „Zamykanie pętli” z wykorzystaniem strategii wywiadu motywacyjnego [Keller i in., 1997; Rollnick i in., 1999; Whitlock i in., 2002].

Edukacja powinna być prowadzona w oparciu o przygotowane przez interdyscyplinarny zespół, przewodniki/protokoły oparte na EBM i zdiagnozowaną wiedzę grupy docelowej [Wetze 2007].

Poziom równości dostępu osób spełniających kryteria włączenia do programu

Kwalifikacja do programu powinna być realizowana wśród kobiet w wieku 45-49 lat z czynnikami zwiększonego ryzyka raka sutka, które zamieszkują na terenie gminy Kalisz Pomorski oraz wyraziły pisemną zgodę na udział w programie.

Kryteriami wyłączenia z II etapu programu (badania mammograficznego) będą: wykonywanie badania mammograficznego w okresie roku poprzedzającego udział w programie oraz pozostawanie pod opieką poradni ginekologicznej lub/i onkologicznej w związku ze zmianami w obrębie piersi.

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.431.41.2021 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi wśród mieszkanek Gminy Kalisz Pomorski na lata 2021-2025”, data ukończenia: czerwiec 2021 r. oraz raportu nr: OT.434.2.2021 „Profilaktyka raka piersi” z marca 2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 86/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną carvedilolum 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 substancję czynną carvedilolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia.

Uzasadnienie

Karwedilol jest lekiem powszechnie stosowanym w zastoinowej niewydolności serca u dorosłych. Jego skuteczność w tej populacji udowodniono w dobrej jakości badaniach klinicznych. Dowody naukowe na stosowanie karwedilolu u dzieci są ograniczone, niemniej jednak sugerują, że lek, podobnie jak u dorosłych, korzystnie wpływa na przebieg choroby. Na podstawie ostatniej aktualizacji wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 359/2018, w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej karwedilol, we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zastoinowa niewydolność serca przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia.

W wyniku aktualizacji analizy Agencji nie odnaleziono nowych przeglądów systematycznych ani randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania karwedilolu w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci i młodzieży. Tym samym Rada nie znalazła podstaw do zmiany wydanej poprzednio pozytywnej opinii.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.9.2021 „Karwedilol we wskazaniu: zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia”, data ukończenia: 25.06.2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 87/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną benazeprilum 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 substancję czynną benazeprilum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci (PTNT 2019 [o różnej etiologii, w tym PChN] i kanadyjskich HCGC 2020) oraz KDIGO 2021 dotyczące leczenia NT u dzieci z przewlekłą chorobą nerek wskazują na inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE I) jako jedną z podstawowych form terapii. Udowodniono też renoprotekcyjne działanie benazeprilu, także u dzieci. Uważa się, że działa tu efekt klasy i poszczególne preparaty ACE I mają podobne działanie renoprotekcyjne, ze względu na obniżanie ciśnienia tętniczego i zmniejszanie białkomoczu, dzięki zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.6.2021 „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14.06.2021 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 88/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną candesartanum cilexetilum 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 substancję czynną candesartanum cilexetilum we wskazaniach pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci (PTNT 2019 [o różnej etiologii, w tym PChN] i HCGC 2020) oraz KDIGO 2021 dotyczące leczenia NT u dzieci z przewlekłą chorobą nerek wskazują na sartany jako jedną z podstawowych form terapii. Uważa się, że w związku z efektem klasy, poszczególne preparaty mają bardzo podobne działanie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.6.2021 „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14.06.2021 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 89/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną enalaprilum 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 substancję czynną enalaprilum we wskazaniach pozarejestacyjnych: niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

W swojej poprzedniej opinii (350/2018) Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych enalaprilu w wyżej wymienionych wskazaniach, odmiennych od uwzględnionych w ChPL. Jest to lek o potwierdzonej w randomizowanych badaniach klinicznych skuteczności u osób dorosłych. Dowody naukowe na skuteczność inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) u dzieci są bardziej ograniczone, niemniej jednak potwierdzają lub uzupełniają wyniki badań u dorosłych. Wyniki nowszych badań, wymienionych w przeprowadzonej przez Agencję aktualizacji dowodów naukowych, potwierdzają, zdaniem Rady, skuteczność enalaprilu i ogólnie leków z grupy inhibitorów ACE. Tym samym Rada Przejrzystości uznała za zasadne utrzymanie swojej poprzedniej pozytywnej opinii.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.6.2021 „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14.06.2021 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 90/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną losartanum 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 substancję czynną losartanum we wskazaniach pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci (PTNT 2019 [o różnej etiologii, w tym PChN] i HCGC 2020) oraz KDIGO 2021 dotyczące leczenia NT u dzieci z przewlekłą chorobą nerek wskazują na sartany jako jedną z podstawowych form terapii. Uważa się, że w związku z efektem klasy, poszczególne preparaty mają bardzo podobne działanie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.6.2021 „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14.06.2021 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 91/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną quinaprilum 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 substancję czynną quinaprilum we wskazaniach pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci (PTNT 2019 [o różnej etiologii, w tym PChN] i kanadyjskich HCGC 2020) oraz KDIGO 2021 dotyczące leczenia NT u dzieci z przewlekłą chorobą nerek wskazują na inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE I) jako jedną z podstawowych form terapii. Udowodniono też renoprotekcyjne działanie ACE I, także u dzieci. Uważa się, że działa tu efekt klasy i poszczególne preparaty ACE I mają podobne działanie renoprotekcyjne, ze względu na obniżanie ciśnienia tętniczego i zmniejszanie białkomoczu, dzięki zmniejszaniu ciśnienia wewnątrzkrążkowego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.6.2021 „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14.06.2021 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 92/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ramiprilum 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 substancję czynną ramiprilum we wskazaniach pozarejestacyjnych: przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci (PTNT 2019 [o różnej etiologii, w tym PChN] i kanadyjskich HCGC 2020) oraz KDIGO 2021 dotyczące leczenia NT u dzieci z przewlekłą chorobą nerek wskazują na inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE I) jako jedną z podstawowych form terapii. Udowodniono też renoprotekcyjne działanie ACE I, także u dzieci. Uważa się, że działa tu efekt klasy i poszczególne preparaty ACE I mają podobne działanie renoprotekcyjne, ze względu na obniżanie ciśnienia tętniczego i zmniejszanie białkomoczu, dzięki zmniejszaniu ciśnienia wewnątrzkrążkowego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.6.2021 „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14.06.2021 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 93/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną spironolactonum 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 substancję czynną spironolactonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

W swojej poprzedniej opinii (352/2018) Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych spironolaktonu w wyżej wymienionych wskazaniach. Jest to lek o potwierdzonej w randomizowanych badaniach klinicznych skuteczności u osób dorosłych. Dowody naukowe na jego skuteczność w populacji pediatrycznej są ograniczone, niemniej jednak lek jest rekomendowany do terapii nadciśnienia tętniczego także u dzieci. W przeprowadzonej przez Agencję aktualizacji nie odnaleziono nowych dowodów naukowych, które mogłyby wpłynąć na zmianę decyzji Rady. Tym samym Rada Przejrzystości uznała za zasadne utrzymanie swojej poprzedniej, pozytywnej opinii o stosowaniu leku.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.6.2021 „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14.06.2021 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 94/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną telmisartanum 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 substancję czynną telmisartanum we wskazaniach pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci (PTNT 2019 [o różnej etiologii, w tym PChN] i HCGC 2020) oraz KDIGO 2021 dotyczące leczenia NT u dzieci z przewlekłą chorobą nerek wskazują na sartany jako jedną z podstawowych form terapii. Uważa się, że w związku z efektem klasy, poszczególne preparaty mają bardzo podobne działanie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.6.2021 „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14.06.2021 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 95/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valsartanum 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 substancję czynną valsartanum we wskazaniach pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci (PTNT 2019 [o różnej etiologii, w tym PChN] i HCGC 2020) oraz KDIGO 2021 dotyczące leczenia NT u dzieci z przewlekłą chorobą nerek wskazują na sartany jako jedną z podstawowych form terapii. Uważa się, że w związku z efektem klasy, poszczególne preparaty mają bardzo podobne działanie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), 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.4221.6.2021 „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 14.06.2021 r.

