



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.57.2021.LAn

**Protokół nr 54/2021  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 6 grudnia 2021 roku  
w formie wideokonferencji**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:01.

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

1. Anna Gręziak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Michał Myśliwiec
5. Tomasz Pasierski
6. Jakub Pawlikowski
7. Rafał Suwiński
8. Piotr Szymański

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Dojolvi (trihexanoin) we wskazaniu: deficyt białka trójfunkcyjnego.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacinum) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).
4. Przygotowanie opinii w sprawie przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab z programów lekowych: B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48); B.116 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53); B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18– C20) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.
5. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Na posiedzenie dołączył Adam Maciejczyk,  
który nie zadeklarował konfliktu interesów.



**Ad 2.** Analityk Agencji zaprezentował dane o leku Dojolvi (import docelowy) we wskazaniu dot. deficytu białka trójfunkcyjnego, a propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anna Gręziak.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Piotr Szymański, Rafał Suwiński, Dorota Kilańska i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 3 głosach przeciw (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Intuniv (import docelowy) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), a propozycję stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

Głos w dyskusji Rady, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, zabrali: Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec i Jakub Pawlikowski.

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

**Ad 4.** Analityk Agencji omówił kwestię dot. przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab z programów lekowych B.50, B.116 i B.4 do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Propozycję opinii Rady w zakresie programu lekowego B.50 przedstawił Maciej Karaszewski, a w dyskusji Rady uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Maciej Karaszewski, Tomasz Pasierski, Rafał Suwiński i Adam Maciejczyk.

Propozycję opinii Rady w zakresie programu lekowego B.116 przedstawił Adam Maciejczyk, a w zakresie programu lekowego B.4 Rafał Suwiński.

W dalszej dyskusji Rady, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, głos zabrali: Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Tomasz Pasierski, Maciej Karaszewski i Adam Maciejczyk.

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

**Ad 5.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 11:34.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 136/2021 z dnia 6 grudnia 2021 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu  
leczniczego Dojolvi (triheptanoin) we wskazaniu: deficyt białka  
trójfunkcyjnego

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Dojolvi (triheptanoin), roztwór doustny, 100% w/w, we wskazaniu: deficyt białka trójfunkcyjnego.*

### Uzasadnienie

*Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (mitochondrial trifunctional protein deficiency, TFPD) jest zaburzeniem beta-oksydacji kwasów tłuszczowych charakteryzującym się szerokim spektrum klinicznym od ciężkich objawów występujących już w okresie noworodkowym, obejmujących m.in. kardiomiopatię, hipoglikemię, kwasicę metaboliczną, miopatię mięśni szkieletowych, neuropatię, choroby wątroby i zgon, do łagodnego fenotypu z polineuropatią obwodową, epizodami rabdomiolizy i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki. TFPD jest chorobą rzadką; w literaturze opisano mniej niż 100 przypadków.*

*Leczenie obejmuje przestrzeganie diety niskotłuszczowej z ograniczeniem spożywania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich zastąpienie średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Należy ściśle przestrzegać unikania okresów przebywania na czczo (głodówki) i narażenia na skrajne warunki otoczenia. Należy też ograniczyć wysiłek fizyczny. Rokowanie w ciężkiej postaci noworodkowej TFPD jest bardzo niepomyślne. Rokowanie w postaci o późniejszym początku z łagodniejszymi objawami jest znacznie bardziej pomyślne.*

### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Dojolvi, (triheptanoin), roztwór doustny, 100% w/w, we wskazaniu: deficyt białka trójfunkcyjnego.*



Produkt leczniczy Dojolvi (triheptanoin) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

#### Dowody naukowe

Odnaleziono 1 badanie spełniające wymogi włączenia do raportu, tj.: Gillingham 2017 (badanie RCT, triheptanoina vs trioktanoina). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badanie Vockley 2020 (badanie bez grupy kontrolnej). W badaniu Gillingham 2017 nie rozróżniano jednostek chorobowych deficyt TFP oraz deficyt LCHAD (białko LCHAD stanowi podjednostkę TFP), a włączano pacjentów z diagnozą LCHAD/TFP. Czas leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 4 miesiące, a wyniki podano dla wszystkich pacjentów łącznie, bez względu na zdiagnozowaną chorobę. Wg raportu FDA 2019, stan pacjentów włączonych do badania Gillingham 2017 był stabilny, dodatkowo, badanie to nie dostarczyło danych na poparcie stosowania triheptanoiny w celu zapobiegania lub zmniejszania zdarzeń klinicznych, ponieważ w tym badaniu nie mierzono takich wyników. Odnaleziono też 4 wytyczne kliniczne postępowania w zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych w tym TFPD – polskie zalecenia dietetyczne w chorobach dzieci z 2019 roku, BIMDG 2020, EFNS 2011 oraz EGE 2009. Wytyczne kliniczne zalecają, aby w TFPD u niemowląt stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT (EGE 2009, BIMDG 2020). Natomiast u starszych rekomenduje się dietę niskotłuszczową z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczów, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej), oraz wskazuje się na unikanie pozostawiania na czczo i unikanie długich przerw między posiłkami. Żaden z dokumentów nie wymienia triheptanoiny w leczeniu TFPD. Konsultant Krajowa w dz. pediatrii metabolicznej, jako obecnie stosowane technologie medyczne wskazuje ŚSSPŻ zawierające MCT takie jak: Monogen, Lipistart i olej MCT czy MCT Procal, Babilon pepti MCT. Wymienione produkty różnią się od siebie zawartością MCT, postacią, a niekiedy także grupami wiekowymi, dla których są przeznaczone.

#### Problem ekonomiczny

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej. Według danych MZ, w 2020 roku nie wydano zgody na refundację dla produktu leczniczego Dojolvi we wskazaniu: deficyt białka trójfunkcyjnego. Oszacowany średni koszt refundacji Dojolvi dla jednego pacjenta na miesiąc (3 opakowania leku) wyniósłby 72 000 zł netto, natomiast w skali roku przy oszacowanym zużyciu (2,25 butelki / 30 dni, tj. 27 butelek w roku) koszt ten wyniósłby 648 000 zł netto. Przy przyjęciu liczebności populacji na poziomie 2 pacjentów, średni miesięczny koszt leku wyniósłby 144 000 zł netto (oszacowany zakres min – max: 96 000 – 192 000 zł), a w skali roku 1 296 000 zł netto (zakres: 672 000 – 2 160 000 zł).

### Główne argumenty decyzji

Konsultant Krajowa w dz. pediatrii metabolicznej jako obecnie stosowane technologie medyczne wskazuje ŚSSPŻ zawierające MCT takie jak: Monogen, Lipistart i olej MCT czy MCT Procal, Bebilon pepti MCT. Wg tej opinii, triheptanoina w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zastępować będzie wszystkie preparaty zawierające MCT o parzystej liczbie węgla w łańcuchu kwasów tłuszczowych. Olej MCT (MCT Oil) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu i był sprowadzany w ramach importu dla wskazania deficyt MTP. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnie ze środków publicznych refundowany jest, w ramach programu lekowego, jeden preparat we wskazaniu deficyt białka trójfunkcyjnego (TFPD. Dwa ŚSSPŻ zawierające MCT, dostępne są w aptece na receptę m.in. we wskazaniu „zespoły wrodzonych defektów metabolicznych”, do którego można by zaliczyć wnioskowany deficyt TFP. Zgodnie z obwieszczeniem MZ Bebilon pepti MCT jest refundowany.

### **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 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) 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.4211.35.2021 „Dojolvi (triheptanoin) we wskazaniu: deficyt białka trójfunkcyjnego”, data ukończenia: 02 grudnia 2021 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 137/2021 z dnia 6 grudnia 2021 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacinum) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacinum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu o 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Przedmiotem decyzji jest zasadność wydawania zgód na refundację, w ramach importu docelowego, produktu Intuniv (guanfacinum) we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Substancja czynna guanfacyna (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) została pozytywnie zaopiniowana i zarekomendowana do refundacji w ramach importu docelowego przez Radę Przejrzystości (46/2018) oraz Prezesa AOTMiT (45/2018) w podobnym wskazaniu.*

##### Dowody naukowe

*Odnaleziono 5 badań wtórnych (Baker 2021, Pan 2021, Solmi 2020, Newcorn 2020, Cortese 2018), 2 badania pierwotne (Huss 2018, van Stralen 2018), 2 badania skuteczności praktycznej (Pang 2021, van Stralen 2021) oraz pięć rekomendacji klinicznych. Odnajdzone dowody naukowe wskazują na możliwą użyteczność guanfacyny, w skojarzeniu z innymi lekami, w redukowaniu objawów i negatywnych konsekwencji ADHD. Jednak ze względu na ryzyko działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży, należy ją stosować ostrożnie i unikać stosowania w pierwszej linii leczenia.*

*W przeglądzie systematycznym Baker 2021 stwierdzono, że dodanie alfa-agonisty (klonidyna lub guanfacyna) do leku pobudzającego jest skuteczne dla redukcji objawów ADHD. W badaniu Newcorn 2020 (analiza danych z czterech podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań) stwierdzono, że stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu, wiąże się z istotną poprawą w zakresie podstawowych objawów ADHD w punkcie*



końcowym ( $p < 0,01$ ). W przeglądzie Cortese 2018 autorzy wykazali wyższą skuteczność guanfacyny od placebo (choć inne leki, np. metylofenidat, nieco przewyższały ją skutecznością), ale okazała się gorsza pod względem tolerancji u dzieci i młodzieży. Dlatego, jako leki pierwszego wyboru w krótkotrwałym leczeniu ADHD, sugerowali inne niż guanfacyna substancje.

W przeglądzie Pan 2021 nie odnotowano różnicy w ryzyku wystąpienia bólu głowy pomiędzy grupami otrzymującymi leczenie i placebo, choć łączne szacunki wskazywały, że prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy w grupie leczonej było 1,43 razy większe niż w grupie placebo. W przeglądzie Solmi 2020 stwierdzono, że guanfacyna, pośród innych ocenianych leków, miała najgorszy stosunek bezpieczeństwa do zakresu zdarzeń (4/16), wśród których wymieniano ból brzucha, wydłużenie odstępu QT oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i została wskazana jako potencjalnie jeden z najmniej preferowanych środków, w oparciu o bezpieczeństwo, wśród leków przeciwpsychotycznych.

W badaniach pierwotnych (Huss 2018, Van Stralen 2018) wskazywano na skuteczność guanfacyny, jako terapii uzupełniającej, w zakresie poprawy funkcji wykonawczych u dzieci i młodzieży, ale również zaobserwowano działania niepożądane u 4,7% uczestników (Huss 2018). W badaniu skuteczności praktycznej Van Stralen 2021 zaobserwowano poprawę parametrów klinicznych u ponad 70% pacjentów, w tym u 58% chorych stosujących lek w monoterapii oraz u 73% chorych stosujących terapię skojarzoną. Z kolei w retrospektywnym badaniu Pang 2021, w odniesieniu do bezpieczeństwa leku, stwierdzono działania niepożądane w postaci zaburzeń rytmu serca (w przedziale wiekowym 3-11 lat było to 4% wszystkich AE; w przedziale 12-17 lat wynosiło 2% wszystkich AE) i nieprawidłowego ciśnienia tętniczego (u 3% pacjentów z grupy 3-11; 1% w grupie 12-17 lat).

Według ChpL, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: senność (40,6%), ból głowy (27,4%), zmęczenie (18,1%), ból w nadbrzuszu (12,0%) i sedacja (10,2%). Do często zgłaszanych najcięższych działań niepożądanych należą: niedociśnienie tętnicze (3,2%), zwiększenie masy ciała (2,9%), bradykardia (1,5%) oraz omdlenia (0,7%).

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych (EAGG 2021, WF of ADHD 2021, CADDRA 2020, APP 2019, CPS 2018), w których odniesiono się do stosowania guanfacyny, w tym w 4 z nich wskazano bezpośrednio na guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu. Oceniany lek jest najczęściej wskazywany jako jedna z opcji leczenia w 2 linii (po zastosowaniu stymulantów w ramach 1 linii). W związku z ryzykiem groźnego dla zdrowia obniżenia ciśnienia krwi oraz zwolnienia czynności serca, w przypadku nagłego odstawienia leku, zaleca się jego stopniowe odstawianie.

Problem ekonomiczny

*Brak danych pozwalających na oszacowanie kosztów.*

Główne argumenty decyzji

*Odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwą użyteczność guanfacyny, w skojarzeniu z innymi lekami, w redukowaniu objawów i negatywnych konsekwencji ADHD. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych, w populacji dzieci i młodzieży, należy ją stosować ostrożnie, szczególnie unikając jej w pierwszej linii leczenia.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) 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.4211.37.2021 „Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi”, data ukończenia: 1 grudnia 2021 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 177/2021 z dnia 6 grudnia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających bevacizumabum

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną zmianę dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną bevacizumabum stosowanych aktualnie w programach lekowych:*

- *B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej” (ICD-10 C56, C57, C48),*
- *B.116 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy” (ICD-10 C53),*
- *B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (ICD-10 C18 – C20),*

*na kategorię dostępności refundacyjnej: katalog leków refundowanych w chemioterapii.*

#### **Uzasadnienie**

*Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości w zakresie opisanym w art. 33 ust. 1 pkt. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w zakresie zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną bevacizumabum stosowanych aktualnie w programach lekowych:*

- *B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej” (ICD-10 C56, C57, C48);*
- *B.116 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy” (ICD-10 C53);*
- *B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (ICD-10 C18 – C20).*

*na kategorię dostępności refundacyjnej: katalog leków refundowanych w chemioterapii. W dniu 05.11.2021 r.*

*Minister Zdrowia pismem znak PLR.4504.743.2021.MK przekazał korektę powyższego zlecenia. W zleceniu korygującym zmieniono podstawę prawną zlecenia na art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach, a zakres zlecenia zdefiniowano prosząc o oszacowanie populacji pacjentów z ww. rozpoznaniem,*



leczonych bewacyzumabem oraz wpływu na budżet płatnika, po wprowadzeniu modyfikacji.

Populacja i wpływ na budżet u chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej” (ICD-10 C56, C57, C48)

Ocena dotyczy przeniesienia bewacyzumabu z programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej” (ICD-10 C56, C57, C48) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii we wskazaniach: rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej – w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel):

- rozpoznanie nowotworu w stopniu zaawansowania według FIGO IV lub III z chorobą resztkową po resekcji powyżej 1 cm;
- niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej.

Zgodnie z opiniami dwóch z trzech ekspertów, liczebność docelowej populacji chorych – w każdym z wymienionych wskazań – nie ulegnie zmianie w porównaniu do dotychczasowego stanu. Zdaniem trzeciego eksperta populacja wzrośnie o około 60%. Wpływ na zwiększenie populacji będzie miało brak kryteriów włączenia obecnych w PL, w szczególności dotyczącego sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Wpływ na budżet może mieć również umożliwienie innego dawkowania niż obecnie określone w PL. Zgodnie z zaleceniami polskimi PTGO 2017 oraz PTOK 2013, bewacyzumab w raku jajnika stosuje się w dawce 7,5 mg/kg m.c. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (paklitaksel i karboplatyna), z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) (w sumie do 18 podań). Zalecenia ESMO-ESGO 2019 wskazują na inną dawkę bewacyzumabu, wynoszącą 15 mg/kg lub 7,5 mg/kg, podawaną co 3 tygodnie przez maksymalnie 15 miesięcy. Natomiast w programie lekowym dawka wynosi 7,5 mg/kg masy ciała.

Przyjmując perspektywę dwóch ekspertów, wskazujących na brak zmiany w populacji korzystającej z ocenianego leczenia, zmiana kategorii dostępności refundacyjnej bewacyzumabu i refundacja w ramach katalogu chemioterapii spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego w I i II roku analizy ok. 2 mln zł wg wariantu z parametrami uzyskanymi na podstawie danych NFZ oraz ok. 5 mln zł dla wariantu „maksymalnego”. Natomiast przy uwzględnieniu zwiększenia liczebności populacji o ok. 60%, zmiana ta będzie wiązała się ze wzrostem wydatków inkrementalnych ok. 28,4 mln zł oraz 28,7 mln zł.

Rada uważa, że najbardziej prawdopodobny będzie scenariusz pośredni, tzn. zwiększy się populacja osób leczonych bewacyzumabem w tych wskazaniach, ze względu na zniesienie kryteriów kwalifikacji zawartych w dotychczasowym programie lekowym. Należy bowiem wskazać, że większość z tych kryteriów jest

zgodna z ChPL bewacyzumabu oraz wytycznymi klinicznymi dotyczącymi jego stosowania w ocenianych wskazaniach. Wpływ na budżet płatnika nie powinien być tak znaczący, jak przy założeniu zwiększenia populacji o 60%, w szczególności uwzględniając dalszy spadek cen bewacyzumabu w wyniku konkurencji pomiędzy producentami. Rada uważa że powinien być dostępny także schemat stosowania bewacyzumabu w połączeniu z cisplatyną.

Populacja i wpływ na budżet u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)

Eksperci krajowi jednoznacznie stwierdzili, że w wyniku wprowadzanych zmian nie przewiduje on zwiększenia populacji chorych w tym wskazaniu. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem braku wzrostu populacji, wskazują na spadek wydatków całkowitych związanych z realizacją świadczeń. Dwóch ekspertów wskazuje również na konieczność umożliwienia stosowania bewacyzumab zgodnie z dotychczasowymi zapisami PL B.116, czyli z uwzględnieniem, w przypadku pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, skojarzenie bewacyzumabu ze schematem chemioterapii: topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1.-3.; paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup>, dnia 1. Rada popiera to stanowisko.

Populacja i wpływ na budżet u chorych na raka jelita grubego” (ICD-10 C18 – C20).

Dwóch spośród trzech ekspertów krajowych uważa, że w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej dla bewacyzumabu, populacja leczonych nim chorych nie zwiększy się. Zdaniem trzeciego eksperta, wzrost populacji chorych leczonych dotychczas w programie B4 (Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego) wyniesie około 10%. Zdaniem eksperta, wzrost ten może być spowodowany możliwością wdrażania bewacyzumabu w pierwszej linii w przypadku mutacji KRAS lub NRAS, niezależnie od wcześniejszego stosowania chemioterapii adjuwantowej z oxaliplatyną, zgodnie z kryteriami ChPL. Rada podziela opinię trzeciego eksperta i uważa, że wzrost populacji leczonych chorych o około 10% jest najbardziej prawdopodobny.

Uwzględnienie możliwego wzrostu liczebności populacji wiązało się ze wzrostem wydatków inkrementalnych dla raka jelita grubego o 10,13 mln zł w I roku i 10,13 w II roku. Należy jednak zauważyć, że w wyniku wprowadzenia na rynek leków biopodobnych i ich refundacji, koszty leczenia bewacyzumabem spadły o ponad 30%. Uzyskane oszczędności pozwoliłyby pokryć całkowite łączne dodatkowe koszty wynikające ze zwiększenia populacji docelowej.

Jednocześnie, Rada zwraca uwagę na możliwy znaczący wzrost liczby podawanych cykli bewacyzumabu, związany ze stosowaniem tego leku po progresji, w kolejnych liniach leczenia. Stosowanie bewacyzumabu po progresji uzasadniają wyniki szeregu badań klinicznych III fazy (np. badanie

*ML18147 Bennouna 2013, badanie BEBYP Masi 2015) oraz rekomendacje kliniczne (np. zalecenia NCCN z 2021 roku). Wprowadzie zapisy ChPL mówią o prowadzeniu leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, ale zgodnie z zaleceniami NCCN, bewacyzumab może być stosowany w kolejnych liniach leczenia po progresji na dany schemat leczenia cytostatycznego (np. ze schematem FOLFOX w I linii, ze schematem FOLFIRI w II linii leczenia i z triflurydyną+tipiracylem w III linii leczenia). Zdaniem Rady stosowanie bewacyzumabu po progresji znacząco zwiększyłoby zużycie leku u chorych na raka jelita grubego (nawet o około 50%), pomimo braku wzrostu populacji lub tylko niewielkiego jej zwiększenia. Przedstawione w analizie AOTMiT, oszacowania wydatków inkrementalnych dla raka jelita grubego, nie zakładały wzrostu liczby stosowanych cykli leczenia, związanych ze stosowaniem bewacyzumabu w kolejnych liniach leczenia, co nie jest dopuszczalne w ramach obowiązujących obecnie programów lekowych.*

*Rada akceptuje treść proponowanego załącznika do katalogu leków refundowanych w chemioterapii, z jednoczesnym zwróceniem uwagi na zasadność stosowania bewacyzumabu razem z cisplatyną w raku jajnika, jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej oraz z topotekanem w raku szyjki macicy.*

#### **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 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4221.48.2021 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających bewacyzumab”, data ukończenia: 2 grudnia 2021 r.