



**Protokół nr 10/2014  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 24 marca 2014 roku  
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Anna Cieślik
3. Marlena Jankowiak
4. Andrzej Kokoszka
5. Tomasz Pasierski
6. Zbigniew Szawarski
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. Marek Wroński

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Jerzy Stelmachów

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku:
  - 1) NOXAFIL (posakonazol) we wskazaniu: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego,
  - 2) NOXAFIL (posakonazol) we wskazaniu: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1.
6. Przygotowanie stanowisk w sprawie oceny leku Orencia (abatacept) we wskazaniu: leczenie abataceptem RZS i MIZS o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08).
7. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze określone w piśmie MZ-PLA-460-15020-901/ISU/14, zawierające substancje czynne:



17

- 1) Acidum folicum we wskazaniu: schorzenia reumatyczne - u pacjentów leczonych metorteksatem;
  - 2) Amlodipinum we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe;
  - 3) Azathioprinum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;
  - 4) Budesonidum we wskazaniu: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia;
  - 5) Colecalciferolum (vit. D3) we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka;
  - 6) Cyclophosphamidum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza;
  - 7) Nitrendipinum we wskazaniu: objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe;
  - 8) Risedronatum natricum we wskazaniu: osteoporoza posterydowa - profilaktyka.
8. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze określone w piśmie MZ-PLA-460-17140-4/AD/14 tj. Glivec i Sutent.
9. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze określone w piśmie MZ-PLA-460-20528-2/DJ/14 tj. Levact.
10. Przygotowanie stanowisk w sprawie usunięcia świadczeń obejmujących podawanie:
- 1) Ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:C25 (nowotwór złośliwy trzustki); C25.0 (nowotwór złośliwy głowy trzustki); C25.1 (nowotwór złośliwy trzonu trzustki); C25.2 (nowotwór złośliwy ogona trzustki); 25.8 (nowotwór złośliwy zmian przekraczających granice trzustki); C25.9 (nowotwór złośliwy nieokreślonej trzustki),
  - 2) Irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0 (nowotwór złośliwy głowy trzustki); C25.2 (nowotwór złośliwy ogona trzustki),
  - 3) Kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.1 (nowotwór złośliwy trzona trzustki),
  - 4) Sunitynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwór złośliwy nieokreślonej trzustki),
- realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
11. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8 (nowotwór złośliwy: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
12. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 (nowotwór złośliwy innych i nie określonych części dróg żółciowych: brodawka większa dwunastnicy Vatera), realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
13. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2 (nowotwór złośliwy jelita cienkiego: jelito kręte), C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy), C21.0 (nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu: odbyt, nie określony), realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

14. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C.15.0 (nowotwór złośliwy (szyjna część przełyku), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

15. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

**Ad.2.** Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

**Ad.3.** Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Na skutek zgłoszonego konfliktu, jeden z członków Rady został jednogłośnie wyłączony z głosowania i udziału w pracach nad tematami objętymi:

- 1) 10 pkt. porządku obrad - podawanie irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2 oraz kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.1;
- 2) 14 pkt. porządku obrad.

**Ad.4.1.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4352-1/2014 „Wniosek o objęcie refundacją leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**2.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4350-1/2014 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.5.** Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-RK-4351-1/2014 „Wniosek o objęcie refundacją leku Votubia® (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z przedstawicielem stowarzyszenia pacjentów.

Rada jednogłośnie postanowiła przyjąć jedną uchwałą treść stanowisk dotyczących trzech zgłoszonych kodów EAN leku Votubia.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 7 głosami za przy 2 głosach przeciw, przyjęła uchwały będącą jej stanowiskami.

**Ad.6.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-DS-4351-01/2014 „Wniosek o objęcie refundacją leku Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań 125 mg, 4 ampułkostrzykawkę, kod EAN 5909991004637; 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, kod EAN 5909990042296 w ramach programu lekowego: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań 125 mg, 4 ampułkostrzykawkę, kod EAN 5909991004637 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Orencia (abatacept), 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, kod EAN 5909990042296 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw.

**cd. Ad.5.** W tym miejscu posiedzenia Tomasz Pasierski zarządził dokonanie reasumpcji głosowania w sprawie refundacji leku Votubia® (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia, proponując zmiany w uzasadnieniu przyjętego wcześniej stanowiska.

Prowadzący posiedzenie oznajmił, że zgodnie z wcześniej podjętą uchwałą, zostanie przeprowadzone jedno głosowanie przyjmujące treść stanowisk dotyczących wszystkich zgłoszonych kodów EAN leku Votubia.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 7 głosami za przy 2 głosach przeciw, przyjęła uchwały będącą jej stanowiskami, stanowiącą załączniki do protokołu.

**Ad.7.** Projekty opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków wymienionych w załączniku do pisma Ministra Zdrowia z dnia 12.03.2014 r. nr MZ-PLA-460-15020-901/ISU/14, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL – przedstawili członkowie Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada:

- 1) 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwały będące jej opiniami, stanowiące załączniki do protokołu, w sprawach zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: acidum folicum, amlodipinum, azathioprinum, colecalciferolum, cyclophosphamidum, nitrendipinum i risedronatum,
- 2) 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, stanowiącą załącznik do protokołu, w sprawach zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną budesonidum.

**Ad.8.** Projekt opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków wymienionych w załączniku do pisma Ministra Zdrowia z dnia 12.03.2014 r. nr MZ-PLA-460-17140-4/AD/14, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL – przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.9.** Projekt opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków wymienionych w załączniku do pisma Ministra Zdrowia z dnia 12.03.2014 r. nr MZ-PLA-460-20528-2/DJ/14, we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL – przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.10.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-2/2014 „Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9), Irynotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2), Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1), Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9)”.



Następnie projekty stanowisk przedstawili wyznaczeni przez prowadzącego posiedzenie członkowie Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9) oraz Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9) - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Irynotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2) oraz Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1) - w wyniku głosowania 8 głosów za, 0 głosów przeciw;

**Ad.11.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-3/2014 „Doksorubicyna liposomalna niepegylowana we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.12.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr AOTM-DS-431-4/2014 „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: kody ICD-10:C24.1”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.13.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr AOTM-DS-431-3/2014 „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

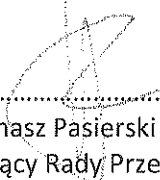
**Ad.14.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-4/2014 „Docetaksel we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 (nowotwór złośliwy szyjnej części przetyku)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad.15.** Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15:20.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....  
  
Tomasz Pasiński  
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 88/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie oceny leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Rada uznaje za właściwe ograniczenie wskazań do szczegółowo zdefiniowanej grupy chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią. Lek powinien być wydawany chorym bezpłatnie w ramach grupy limitowej: drugiej generacji azolowe leki przeciwgrzybicze. Warunkiem uznania za zasadne finansowania leku Noxafil (pozakonazol) jest obniżenie jego ceny poniżej progu efektywności kosztowej. Tym samym Rada uznaje za konieczne obniżenie ceny leku lub wprowadzenie innych instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej leku.*

**Uzasadnienie**

*Zebrane dowody naukowe (w tym słabej jakości pojedyncze badanie randomizowane) potwierdziły, że we wnioskowanym wskazaniu pozakonazol zmniejszał ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych i związanych z nimi zgonów, oraz śmiertelność całkowitą w porównaniu z flukonazolem lub itrakonazolem. Na prawdopodobną większą skuteczność pozakonazolu w porównaniu z [redacted] wskazują także wyniki analiz wtórnych. W stanowiącym podstawę decyzji badaniu randomizowanym populację leczoną ograniczono do chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią ( $\leq 500/\text{mm}^3$ ). Wyniki analiz podgrup wskazują na szczególnie skuteczną skuteczność leku u chorych z wysokim ryzykiem aspergilozy. Analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu*



*we wnioskowanym wskazaniu i tym samym na konieczność znacznego obniżenia ceny leku lub wprowadzenia skutecznego mechanizmu dzielenia ryzyka.*

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek (R131123059) o objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach chemioterapii we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, został przekazany do AOTM dnia 7 stycznia 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-20183-1/KWA/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Inwazyjne zakażenia (IZG, ang. Invasive Fungal Infections), określane również głębokimi, narządowymi lub układowymi – choroby, w których patogeny grzybicze penetrują do tkanek obejmując jeden lub więcej narządów, często przybierając postać zakażenia uogólnionego przebiegającego z fungemią. Na zakażenie szczególnie narażeni są chorzy z obniżoną odpornością, w tym pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię oraz pacjenci po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. Graft-Versus-Host Disease).

Profilaktyka przeciwgrzybicza z wykorzystaniem leków powinna być ograniczona do grupy pacjentów wysokiego ryzyka. Leki przeciwgrzybicze dzieli się na cztery główne grupy: antybiotyki polienowe, azole, antymetabolity, echinokandyny.

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym inwazyjnych zakażeń grzybiczych są grzyby z grzyby z rodzaju *Candida* (ok. 60-80% zakażeń) i *Aspergillus*.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Pozakonazol (POZ) jest inhibitorem 14 $\alpha$ -demetylazy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla pozakonazolu w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów dorosłych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych wskazano [redacted] – flukonazol oraz itrakonazol. Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

### **Skuteczność kliniczna**

Do analizy wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją Cornely 2007, porównujące POZ z FLU/ITR. Wnioskodawca ocenił jakość badania na 2 pkt na 5 pkt możliwych w skali Jadad.

Do głównej analizy w AKL wnioskodawcy nie włączono badania Shen 2013, opisano je natomiast w ramach dowodów dodatkowych. Rasę azjatycką uznano za specyficzną subpopulację chorych, nieodpowiadającą populacji polskiej. Badanie to porównywało POZ vs FLU w populacji pacjentów z

AML/MDS z utrzymującą się neutropenią po chemioterapii i obejmowało wyłącznie populację azjatycką (Chiny).

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca uznał:

- W analizie analizowano łącznie flukonazol i itrakonazol, tj. leki z grupy ██████████, zakładając brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.
- Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością.
- Włączone do analizy badanie obejmowało również chorych poniżej 18 r.ż.
- W badaniu dla pozakonazolu nie oceniano jakości życia pacjentów.

Na podstawie wyników badania Cornely 2007 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie występowania zakażeń dla POZ w porównaniu z ██████████:

- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie 100 dni od randomizacji: RR=0,42 [0,23, 0,76], p=0,004; RD= -0,06 [-0,11, -0,02], p=0,003, NNT=16 [10; 46];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie leczenia: RR=0,27 [0,12; 0,62], p=0,02; RD= -0,06 [-0,10; -0,03], p=0,0008, NNT=17 [11; 40];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia dla inwazyjnej aspergilozy łącznie: RR=0,10 [0,02; 0,42], p=0,02; RD= -0,06 [-0,09; -0,03], p<0,0001, NNT=17 [12; 33];
- prawdopodobnych IZG – innych inwazyjnych aspergiloz: RR=0,12 [0,03; 0,53], p=0,005; RD= -0,05 [-0,07; -0,02], p=0,007, NNT=22 [13; 45];

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy POZ i ██████████ odnośnie częstości występowania zakażenia: *A. fumigatus*, *A. flavus*, gatunkami *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii*, innymi pleśniami niespecyficznymi, drożdżakami (inwazyjnych kandydoz), *Pneumocystis jirovecii*, *Pneumocystis jirovecii*, gatunkami *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii* łącznie.

Dodatkowo, na podstawie wyników badania Cornely 2007 dla porównania POZ vs FLU/ITR wykazano istotne statystycznie:

- zwiększenie częstości wystąpienia sukcesu klinicznego (zdefiniowanego jako różnica względem niepowodzenia terapii) RR=1,19 [1,04, 1,37], p=0,01; RD=0,10 [0,03, 0,18], p=0,009, NNT=10 [38; 6];
- zmniejszenia częstości występowania niepowodzenia terapii RR=0,77 [0,64, 0,94], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,03], p=0,009, NNT=10 [6; 38];
- zmniejszenia częstości stosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej RR=0,71 [0,56, 0,90], p=0,004; RD=-0,11 [-0,18, -0,04], p=0,004, NNT=10 [6; 29];
- zmniejszenia częstości przerwania leczenia RR=0,82 [0,71, 0,96], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,02], p=0,01, NNT=10 [6; 42];
- zmniejszenia częstości występowania zgonów w trakcie badania RR=0,72 [0,51, 0,997], p=0,049; RD= -0,06 [-0,13, -0,001], p=0,047, NNT=16 [8; 1 321];
- zmniejszenia częstości występowania zgonów w okresie 100 dni RR=0,67 [0,48, 0,96], p=0,03; RD= -0,07 [-0,13, -0,01], p=0,02, NNT=15 [8; 113].

Wśród powodów niepowodzenia terapii wymieniono IS rzadziej występujące w grupie POZ vs FLU/ITR:

- stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez  $\geq 4$  dni z powodu podejrzenia IZG (RR=0,66 [0,51, 0,86], p=0,002; RD=-0,12 [-0,19, -0,04], p=0,002, NNT=9 [6; 23]);
- przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji (RR=7,84 [0,99, 62,32], p=0,051; RD=0,02 [0,004, 0,04], p=0,02, NNT=44 [21; 217]);
- potwierdzone lub prawdopodobne IZG (RR=0,27 [0,12, 0,62], p=0,002; RD=-0,06 [-0,10, -0,03], p=0,0008, NNT=17 [11; 40])
- oraz nieistotne statystycznie: stosowanie leków dożylnie; przerwanie badania z powodu ZN.

### Skuteczność praktyczna



Wnioskodawca nie przedstawił dowodów skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML i MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię w porównaniu do [REDAKTOWANE] w analizie wnioskodawcy oceniono w oparciu o badanie Cornely 2007. W badaniu tym zdarzenia niepożądane raportowano w okresie od randomizacji do 30 dni od podania ostatniej dawki leku. W analizie wnioskodawcy analizowano zdarzenia niepożądane występujące u >3% pacjentów.

Na podstawie wyników badania Cornely 2007 wykazano, iż dla porównania POZ vs [REDAKTOWANE] (FLU/ITR) wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania hipotensji (RR=0,47 [95%CI: 0,22 - 0,97], p=0,04; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=27(14-426) oraz niewydolności oddechowej (RR=0,44 [95%CI: 0,19; 0,99], p=0,046; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=30 (15-594)).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania POZ vs [REDAKTOWANE] (FLU/ITR) w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych: ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem łącznie, trombocytopenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, gorączka, neutropenia, krwotok z przewodu pokarmowego, bakteremia, posocznica, wstrząs septyczny, zaostrzenia AML, krwotok z dróg rodnych, białaczka, obrzęk płuc, leukopenia, zapalenie płuc, hipoksja, możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem ZN łącznie, nudności, biegunka, wymioty, wydłużenie QT/QTc, ból brzucha, hipokalemia, wysypka, bilirubinemia.

W ChPL nie wymieniono działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ).

Do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, zaburzenia elektrolitowe, jądłowstręt, parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, oddawanie gazów, wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP), podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia

Nie zidentyfikowano raportów FDA, EMA oraz raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych nadesłanych do URPL w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa dla pozakonazolu.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[REDAKTOWANE]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było ekonomiczne uzasadnienie stosowania POZ w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML lub MDS otrzymujących chemioterapię, mogącą powodować długotrwałą neutropenię, i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG. Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności dla porównania pozakonazolu z flukonazolem/itronazolem.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wyniki analizy zaprezentowano w dożywotnim horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

W związku z zastrzeżeniami Agencji do modelu wnioskodawcy przeprowadzono korygujące obliczenia własne. Uwzględniono zmianę parametrów dotyczących [REDAKTED] oraz kategorii kosztów tj. w modelu wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszt pozakonazolu, jako jedyny koszt różniący oceniane technologie medyczne. Pozostałe parametry analizy wnioskodawcy uznano za niepewne lecz ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych nie zmieniano przyjętych założeń. W związku ze zmianą uwzględnionych w analizie kategorii kosztów, wyniki analizy w obliczeniach własnych ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta decyzji o objęciu refundacją pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych w ramach wykazu leków refundowanych w chemioterapii. Przyjęto horyzont 2-letni obejmujący okres [REDAKTED]

Jako populację docelową uwzględniono dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 7 rekomendacji i wytycznych klinicznych odnoszących się do profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z AML/MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię: NCCN 2013, ESCMID 2012, ECIL 2011, IDSA 2010, GSHO 2009, Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii (Slavin 2008a i Slavin 2008b).

We wnioskowanym wskazaniu rekomendowane jest zastosowanie pozakonazolu, worykonazolu, itraconazolu, flukonazolu oraz amfoterycyny B (wymieniany liposomalny aerosol amfoterycyny B). Rzadziej były wymieniane mikafungin i kaspofungin. Zaznaczono także znaczenie pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych infekcji *Aspergillus*. Zaznaczono także, iż terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii.

W dniu 7 marca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA. Użyto następujących słów kluczowych: posaconazole, Noxafil i Posanol. Wyszukiwanie obejmowało oba wnioskowane wskazania (tj. POZ w profilaktyce IZG u pacjentów z AML/MDS oraz z GVHD). Odnaleziono 4 rekomendacje dla pozakonazolu, w tym jedną pozytywną (HAS 2007) i trzy pozytywne z ograniczeniami (CED 2009, PBAC 2008 i SMC 2007).

Dodatkowo odnaleziono informację o umieszczeniu POZ na liście leków refundowanych na Nowej Zelandii (PHARMAC 2012), jednak bez powiązanej opinii PTAC.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4352-1/2014, Wniosek o objęcie refundacją leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, AOTM-OT-4352-1/2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (MSD Polska).



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie oceny leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu  
zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów  
po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep  
przeciw gospodarzowi

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (pozakonazol), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (ang. hematopoietic stem cell transplant - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.*

**Uzasadnienie**

*We wnioskowanym wskazaniu pozakonazol nie zmniejszał śmiertelności całkowitej w porównaniu z flukonazolem. Dodatkowo wyniki meta-analiz nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie, że skuteczność zastosowanego w tym badaniu komparatora (flukonazolu) jest w tym wskazaniu większa od placebo. Brak jest bezpośrednich danych porównawczych potwierdzających jednoznacznie przewagę pozakonazolu nad np. itrakonazolem, którego skuteczność jest prawdopodobnie większa od flukonazolu. Dodatkowo analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu, we wnioskowanym wskazaniu.*

*Jednocześnie, uwzględniając wyniki dodatkowych analiz podgrup chorych i dane dotyczące skuteczności pozakonazolu w innych populacjach oraz rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zapewnienie dostępności do wnioskowanego leczenia w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, z udokumentowanym wysokim ryzykiem aspergilozy lub u chorych nie tolerujących flukonazolu lub itrakonazolu, w ramach ściśle monitorowanego programu lekowego, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej interwencji.*

**Przedmiot wniosku**

Wniosek (R131123060) o objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we



wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (ang. hematopoietic stem cell transplant - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, został przekazany do AOTM dnia 7 stycznia 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-20183-1/KWA/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Inwazyjne zakażenia (IZG, ang. Invasive Fungal Infections), określane również głębokimi, narządowymi lub układowymi – choroby, w których patogeny grzybicze penetrują do tkanek obejmując jeden lub więcej narządów, często przybierając postać zakażenia uogólnionego przebiegającego z fungemią. Na zakażenie szczególnie narażeni są chorzy z obniżoną odpornością, w tym pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię oraz pacjenci po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. Graft-Versus-Host Disease).

Profilaktyka przeciwgrzybicza z wykorzystaniem leków powinna być ograniczona do grupy pacjentów wysokiego ryzyka. Leki przeciwgrzybicze dzieli się na cztery główne grupy: antybiotyki polienowe, azole, antymetabolity, echinokandyny

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym inwazyjnych zakażeń grzybiczych są grzyby z rodzaju Candida (ok. 60-80% zakażeń) i Aspergillus.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Pozakonazol jest inhibitorem 14 $\alpha$ -demetylazy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla pozakonazolu w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych wskazano flukonazol i/lub itrakonazol oraz [redacted]. Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

### **Skuteczność kliniczna**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji chorych po przeszczepie szpiku kostnego włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją Ullmann 2007, porównujące pozakonazol (POZ) z flukonazolem (FLU). [redacted]

Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących POZ z itrakonazolem (ITR) we wnioskowanej populacji.

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca uznał: [redacted]

- Analizowanie łącznie flukonazolu i itrakonazolu, tj. leków z grupy [redacted], przy założeniu braku istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.
- Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego dla porównania pośredniego charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością – średnio 3,5 pkt. dla badań [redacted]
- W badaniach dla pozakonazolu nie oceniano jakości życia pacjentów.

#### Porównanie bezpośrednio POZ vs FLU

Wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej na podstawie badania Ullmann 2007, przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, dotyczącej porównania POZ vs FLU w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie:

- zmniejszenia częstości występowania potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w fazie właściwej badania dla inwazyjnej aspergilozy łącznie dla wszystkich zakażeń w grupie POZ względem FLU (RR=0,33 [95%CI: 0,14; 0,77], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,01], p=0,006, NNT112 dni=22 [95%CI: 13; 75]); dla poszczególnych typów aspergilozy tj.: A. niespecyficzny, A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus, Inne niespecyficzne zakażenia oraz dla A. antygeny galaktomannanowego nie odnotowano różnicy istotnej statystycznej;
- zmniejszenia częstości występowania potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku) w grupie POZ względem FLU (RR=0,31 [95%CI: 0,14; 0,73], p=0,007; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,004, NNT119 dni=20 [95%CI: 12; 59]).
- zmniejszenia częstości występowania w grupie POZ inwazyjnej aspergilozy łącznie dla wszystkich typów aspergilozy w okresie leczenia wśród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG (RR=0,17 [95%CI: 0,05; 0,59], p=0,005; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,001, NNT119 dni=21 [95%CI: 13; 53]); dla poszczególnych typów aspergilozy tj.: A. niespecyficzny, A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus, Inne niespecyficzne zakażenia oraz dla A. antygeny galaktomannanowego nie odnotowano różnicy istotnej statystycznej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi POZ i FLU w zapobieganiu kandydozom w fazie właściwej badania (tj. 112 dni), a także w całym okresie leczenia (tj. 119 dni).

Powikłania IZG były rzadszymi przyczynami zgonów w okresie obserwacji w grupie POZ niż FLU (RR=0,33 [95%CI: 0,11, 1,02], p=0,053; RD=-0,03 [95%CI: -0,05, -0,001], p=0,04, NNT168 dni=38 [95%CI: 20; 902] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami POZ i FLU dla pozostałych przyczyn zgonów tj. z powodu działań niepożądanych, progresji choroby podstawowej GVHD i z innych przyczyn.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w następujących punktach końcowych: stosowanie leków dożylnie, przerwanie leczenia z powodu ZN, zgony podczas obserwacji, zgony w okresie 112 dni, zgony w okresie leczenia, przerwanie leczenia w okresie 112 dni.

Czas do wystąpienia IZG w badaniu Ullmann 2007 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU (odpowiednio 102 vs 88 dni, p=0,048).

Należy zaznaczyć, że w badaniu Ullmann 2007 nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w pierwszorzędownym punkcie końcowym badania tj. potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 112 dni od randomizacji. Konkluzja autorów badania wskazuje na porównywalną skuteczność POZ i FLU w profilaktyce zakażeń grzybiczych wśród pacjentów z GVHD. POZ wykazał lepszą skuteczność w zapobieganiu inwazyjnej aspergilozie i zmniejszeniu liczby zgonów związanych z zakażeniami grzybiczymi względem terapii FLU. Przy interpretacji wyników dotyczących profilaktyki



zakażeń aspergilozy należy mieć jednak na uwadze, że FLU miał podobną skuteczność jak placebo w zapobieganiu tym zakażeniom (OR 0,99 (0,23-4,20) źródło: Ziakas 2014), a ITR wykazał istotnie statystycznie zmniejszenie zakażeń aspergilozą w porównaniu do FLU (OR. 0,40 (0,19-0,83) źródło: Ziakas 2014). Brak porównania z ITR stanowi zatem wyraźne ograniczenie analizy klinicznej.

[Redacted text block]

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu Ullmann 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania POZ vs FLU w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: ciężkie ZN (ciężkie ZN łącznie, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższony poziom GGT, uszkodzenie komórek wątroby, bilirubinemia, zaburzona czynność wątroby, wymioty, nudności; innych niż ciężkie ZN: (ZN łącznie, ból głowy, biegunka, nudności, wymioty, bilirubinemia,

podwyższony poziom GGT, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższony poziom ASPAT, podwyższony poziom ALAT, zaburzenia widzenia (widzenie niewyraźne)).

Procentowo w grupie otrzymującej pozakonazol najczęściej występowały: podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższony poziom GGT w ciężkich ZN oraz nudności wymioty i podwyższony poziom GGT i ALAT w innych niż ciężkie ZN.

W ChPL nie wymieniono działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ).

Do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, zaburzenia elektrolitowe, jądłowstręt, parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, oddawanie gazów, wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP), podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia

Nie zidentyfikowano raportów FDA, EMA oraz raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych nadesłanych do URPL w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa dla pozakonazolu.

[Redacted text block]

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Wnioskodawca przedstawił analizę koszt-efektywności i koszt-użyteczności, w której porównano pozakonazol (POZ) z flukonazolem (FLU) w profilaktyce IZG u chorych po allo-HSCT, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG na podstawie badania Ullmann 2007. Do modelowania użyto między innymi prawdopodobieństwa wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki w grupie POZ i FLU (pierwszorzędowy punkt końcowy). Należy zaznaczyć, że analiza statystyczna badania Ullmann 2007 nie pozwoliła na odrzucenie hipotezy o porównywalności POZ i FLU w tym punkcie końcowym, a przewagę POZ wykazano w innych punktach końcowych, takich jak zapobieganie inwazyjnej aspergilozie czy liczbie zgonów związanych z IZG. Analizę przedstawiono w horyzoncie dożywotnym, zaznaczając jednak, że wszystkie koszty profilaktyki IZG ponoszone są w pierwszym roku terapii. Jako uzupełnienie przedstawiono oszacowanie dziennego kosztu terapii pozakonazolem [Redacted text block]

Należy zwrócić uwagę, że przedstawiona przez wnioskodawcę analizę kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności nie została oparta na badaniu potwierdzającym przewagę POZ we wnioskowanym wskazaniu, tj. w zapobieganiu wszystkich IZG, przy jednoczesnym nieprzetestowaniu założenia o przewadze w deterministycznej analizie wrażliwości i braku analizy probabilistycznej. Mając na uwadze powyższe zdecydowano się uzupełnić analizę wnioskodawcy zestawieniem kosztów. Należy zaznaczyć, że wszystkie odnalezione i przedstawione przez wnioskodawcę analizy ekonomiczne zawierały probabilistyczną analizę wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Mając na uwadze konsekwencje finansowania przez płatnika publicznego terapii wielokrotnie droższej, ale o niepewnej przewadze w profilaktyce wszystkich IZG (patrz rozdział 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy), analizę wnioskodawcy zdecydowano się uzupełnić zestawieniem kosztów terapii POZ oraz FLU. Należy zaznaczyć, że preferowanym sposobem analizy w tym przypadku wydaje się analiza kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności wraz z probabilistyczną analizą wrażliwości.

[Redacted text block]

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**


### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 7 rekomendacji i wytycznych klinicznych odnoszących się do profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego: NCCN 2013, ESCMID 2012, ECIL 2011, IDSA 2010, GSHO 2009, Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii (Slavin 2008a i Slavin 2008b).

We wnioskowanym wskazaniu rekomendowane jest zastosowanie pozakonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, flukonazolu oraz amfoterycyny B (wymieniany liposomalny aerosol amfoterycyny B). Rzadziej były wymieniane mikafungin i kaspofungin. Zaznaczono także znaczenie pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych infekcji *Aspergillus*. Zaznaczono także, iż terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, w tym jedną pozytywną (HAS 2007) i trzy pozytywne z ograniczeniami (CED 2009, PBAC 2008 i SMC 2007). Należy zaznaczyć, że zalecane ograniczenia są w każdym przypadku bardziej restrykcyjne niż zaproponowane przez wnioskodawcę z Polsce. Dodatkowo odnaleziono informację o umieszczeniu POZ na liście leków refundowanych na Nowej Zelandii (PHARMAC 2012), jednak bez powiązanej opinii PTAC.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-1/2014, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi, 13 marca 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (MSD Polska).



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 93/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie oceny leku Orencia (abatacept), kod EAN 5909991004637,  
we wskazaniu: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia  
stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów  
o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Orencia (abatacept), kod EAN 5909991004637, we wskazaniu: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Jednocześnie Rada uznaje za zasadne dodanie nowej substancji czynnej Orencia (abatacept), kod EAN 5909991004637 do programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.*

*Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie. Rada sugeruje utworzenie wspólnej nowej grupy limitowej dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Rada uznaje za zasadne uwagi do programu lekowego dotyczące zwiększenia elastyczności momentu włączenia terapii biologicznej. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka dla obu wskazań.*

**Uzasadnienie**

*Umiarkowanej jakości dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność abataceptu i innych leków biologicznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem Rady nie ma jednak uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu. Podobnie jak w przypadku pozostałych leków biologicznych zasadne jest jego włączenie do istniejącego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” obejmującego także inne leki biologiczne. Zdaniem Rady wobec zbliżonej efektywności klinicznej, pomimo odrębnych mechanizmów działania, zasadne jest utworzenie wspólnej grupy limitowej dla nowych leków biologicznych stosowanych w reumatologii.*



## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-15149-275/BRB/14 (data wpływu do AOTM 7 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dla produktu leczniczego: Orencia (abatacept) 125 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 ampułko-strzykawki, EAN: 5909991004637; Orencia (abatacept) 250 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka+strzykawka, EAN: 5909990042296; w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Wnioskowana technologia była już dwukrotnie oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych; w 2008 i 2010 roku uzyskała negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej i negatywną rekomendację Prezesa AOTM z uwagi na brak przekonujących danych klinicznych oraz wysoki koszt stosowania.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Orencia (abatacept) 125 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 ampułko-strzykawki, EAN: 5909991004637.

## **Problem zdrowotny**

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, która może prowadzić do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Do głównych objawów klinicznych należy ból, obrzęk a także ograniczenie ruchomości. Z kolei młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to heterogenna grupa zapaleń stawów trwających ponad 6 tygodni, które pojawiają się przed 16 r.ż. MIZS ma różnorodny obraz kliniczny, przebieg oraz istotne odrębności w porównaniu z RZS.

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Abatacept (ABA) wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący z komórek prezentujących antygen, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T. Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86. Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej na odpowiedź limfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.

Badania in vitro wykonane na modelach zwierzęcych wykazały, że abatacept moduluje zależną od limfocytów T odpowiedź humoralną i zapalną. In vitro, abatacept osłabia aktywację ludzkich limfocytów T, określaną jako zmniejszenie szybkości proliferacji i wytwarzania cytokiny.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, że odpowiednimi komparatorami dla technologii wnioskowanej we wskazaniu RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), inhibitory TNF (infliksimab (IFX), etanercept (ETA), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), certolizumab (CER)), jak również tocilizumab (TCZ) oraz rytuksymab (RTX). Przy czym, LMPCh stosowane są w I linii leczenia (lub jako terapia skojarzona z metotreksatem (MTX) z lekami biologicznymi), stosowanie rytuksymabu powinno być ograniczone do II i kolejnych linii leczenia, a pozostałe leki mogą być stosowane zarówno w I jak i w II linii leczenia RZS. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, wszystkie wymienione leki są finansowane w ramach obecnie funkcjonujących programów lekowych dla RZS.

Odnosnie wskazania MIZS, rekomendowanymi przez wytyczne praktyki klinicznej i ekspertów technologiami dostępnymi w Polsce są LMPCh, adalimumab i etanercept. Przy czym, stosowanie LMPCh jest ograniczone do I linii leczenia oraz terapii skojarzonej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, leki te są finansowane w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego dla MIZS.



### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ABA względem innych technologii opcjonalnych w terapii RZS oraz MIZS o przebiegu agresywnym. Wnioskodawca przeprowadził poprawnie zaprojektowany przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych. Do analizy włączono łącznie 7 badań pierwotnych porównujących ABA względem PLC (ATTAIN; ATTEST; ALLOW; AIM; ASSET; ASSURE; Takeuchi 2012),

Odnośnie wybranych punktów końcowych

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno ABA,

Ryzyko wystąpienia dobrej odpowiedzi wg EULAR w badaniu ATTEST oraz badaniu Takeuchi 2012 było porównywalne pomiędzy grupą przyjmujących ABA vs grupa PLC. Punkt końcowy „uzyskanie wartości DAS28 odpowiadającej remisji” ( $DAS28 < 2,6$  pkt) oceniano w dwóch badaniach (ATTEST, Takeuchi 2012) porównujących ABA względem PLC; odsetki pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższe wśród pacjentów przyjmujących ABA. Analiza ilościowa wyników wykazała, że terapia ABA/MTX zwiększała ok 6,8-krotnie możliwość wystąpienia remisji w porównaniu do grupy PLC/MTX.

Porównanie

Wyniki badania ATTEIN przeprowadzonego w populacji pacjentów po wcześniejszy niepowodzeniu leczenia biologicznego wskazują, iż terapia ABA łącznie z MTX w porównaniu do PLC z MTX wiązała się i.s. wyższym ryzykiem uzyskania 20, 50 oraz 70% odpowiedzi na leczenie mierzonej wg kryteriów ACR w 12 oraz 24 tygodniu. U pacjentów stosujących ABA ok. 2,5-krotnie częściej dochodziło do

osiągnięcia ACR20 w porównaniu do grupy przyjmującej PLC. Natomiast w przypadku ACR50 oraz ACR70 częstość osiągnięcia odpowiedzi wzrastała odpowiednio: ACR50 około 3-5-krotnie, ACR70 7-8-krotnie. W przypadku ABA w 24 tygodniu, odsetek pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABA z MTX w porównaniu do grupy PLC/MTX. Niską aktywność choroby raportowano u 17% pacjentów (3,1% w grupie PLC). Terapia ABA/MTX zwiększała ok 6-krotnie możliwość uzyskania DAS28 <3,2 w porównaniu do grupy PLC/MTX. Podobnie dla technologii opcjonalnych obserwowano wyższy odsetek pacjentów osiągających remisje oraz niską aktywność choroby.

Wnioskowanie na temat skuteczności ABA w populacji pacjentów chorych na MIZS przeprowadzona na podstawie 1 badania Ruperto 2008/2010. We wstępnej, niekontrolowanej fazie badania w populacji ogólnej odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 uzyskało odpowiednio: 65%, 50%, 28% i 13% pacjentów. Nieaktywną chorobę raportowano u 24 pacjentów (13%). W populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 uzyskało odpowiednio 39%, 25%, 11%, 2% pacjentów.

Po 6 miesiącach randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia lub do czasu zaostrzenia choroby w przypadku pacjentów, którzy nie ukończyli tego etapu badania, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% poprawę w grupie leczonych abataceptem oraz w grupie przyjmującej placebo był porównywalny. W populacji ogólnej, w 6 miesięcznej obserwacji zaobserwowano istotnie większą skuteczność ABA w porównaniu z PLC w zakresie takich punktów końcowych, jak: ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90, odsetek pacjentów z chorobą nieaktywną, odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ABA włączono trójfazowe badanie ALLOW. Podczas fazy pierwszej - inicjacji, open-label trwającej 12 tygodni wszyscy pacjenci otrzymali: jednorazowo dożylną dawkę nasycającą ABA, a następnie dawkę podskórną 125 mg tygodniowo. Do drugiej fazy podwójnie zaślepionej trwającej następnie 12 tygodni włączono pacjentów z fazy pierwszej, którzy odpowiedzieli na leczenie. Pacjentów randomizowano do grupy ABA (s.c. 125 mg raz na tydzień) oraz do grupy PLC. Trzecia faza, 12-tygodniowa miała charakter otwarty. Pacjenci otrzymujący uprzednio ABA kontynuowali leczenie, natomiast pacjenci przyjmujący uprzednio PLC zaczęli terapię ABA.

Oдноśnie odpowiedzi DAS28 wyrażonej średnią zmianą tego wskaźnika względem wartości wyjściowej wykazano, iż u pacjentów otrzymujących aktywne leczenie w fazie I oraz w trakcie fazy II is. wyższą redukcję wartości DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej z dnia 0 badania. Podobnie różnice wystąpiły u pacjentów przyjmujących ABA przez kolejne III fazy badania względem pacjentów z fazy III (grupa PLC otrzymała aktywne leczenie).

Oдноśnie oceny funkcjonowania pacjentów z RZS nie wykazano różnicy wartości HAQ – DI między fazami badania, jak też między grupą pacjentów aktywnie leczonych lub stosujących PLC w fazie randomizowanej.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z włączonych badań dla ABA można stwierdzić, iż oceniana technologia jest względnie bezpieczną terapią. Oдноśnie populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii LMPCh, nie wykazano różnic między ABA a PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zgonów, zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem (16-18 tydzień); w tym poważnych zdarzeń związanych z leczeniem; zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia (okres obserwacji 16-24 tygodnie). Natomiast u pacjentów

przyjmujących ABA is. wrastało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie 52 tygodni, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podobnie ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (okres obserwacji 52 tygodnie) było 0,5-krotnie wyższe u pacjentów przyjmujących ABA/MTX.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Terapia ABA vs PLC, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii biologicznej (badanie ATTEIN) nie wiązała się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia, infekcji i poważnych infekcji, zgonów.

[Redacted text block]

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach były zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła), zakażenie dróg moczowych, zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczka, opryszczka wargowa oraz półpasiec), katar, zapalenie płuc, grypa, leukopenia, ból głowy, zawroty głowy, parestezje, zapalenie spojówek, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy, podwyższenie ciśnienia tętniczego, kaszel, ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty, - nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz), wysypka (w tym zapalenie skóry), łysienie, świąd, bóle kończyn, zmęczenie, osłabienie.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Orencia (abatacept) odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem poważnych infekcji spowodowanych stosowaniem preparatu. W lutym 2014 r. EMA z powodu wystąpienia 8 spontanicznych przypadków obrzęku naczynioruchowego zaleciła podmiotowi odpowiedzialnemu umieszczenie w następnym dokumencie PSUR informacji na temat związku przyczynowo-skutkowego oraz częstości występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów stosujących ABA.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego abatacept (Orencia) w ramach programu lekowego, w I i II linii leczenia RZS oraz w II linii leczenia MIZS. Wnioskodawca przeprowadził

z właściwymi dla niej komparatorami – w II linii leczenia MIZS, a także w I linii leczenia RZS oraz, dodatkowo, z w II linii leczenia RZS. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), której wyniki z uwagi na brak współpłacenia pacjentów są tożsame z wynikami dla perspektywy wspólnej, w horyzoncie czasowym oraz z

We wskazaniu RZS koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie, zaś dla formy podskórnej. Terapia podskórna i dożylna abataceptem okazała się być od terapii. Terapia abataceptem stosowanym podskórnie okazała się również od terapii, oraz od

Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie zmienia wniosku odnośnie opłacalności abataceptu dla populacji z RZS. Cena progowa z analizy podstawowej dla produktu leczniczego abatacept jedynie w przypadku porównania z była od zaproponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto. Cena progowa, wyznaczana względem wartości CUR była od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę dla porównania z oraz, jedynie w przypadku abataceptu podawanego podskórnie, dla porównania z.

We wskazaniu MIZS koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku od 4 do 18 r.ż.,. Natomiast, koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku > 13 lat,

Terapia dożylna abataceptem okazała się być. Jednocześnie wyniki analizy wskazują, że terapia abataceptem jest. Wyniki wariantu jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniającego (A1) oraz wariantu minimalnego wielokierunkowej analizy wrażliwości zmieniają wnioskowanie odnośnie opłacalności abataceptu, w tych wariantach abatacept jest. Cena progowa, w analizie podstawowej oraz wyznaczana względem wartości CUR, była od zaproponowanej

przez wnioskodawcę ceny zbytu netto w przypadku dla porównania z [REDAKTOWANE], a [REDAKTOWANE] dla porównania z [REDAKTOWANE].

Z uwagi na drobne nieprawidłowości zidentyfikowane w obliczeniach wnioskodawcy oraz konieczność aktualizacji wysokości marży hurtowej i limitów refundacyjnych, podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wniosku z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z RZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [REDAKTOWANE] od terapii [REDAKTOWANE], jak również [REDAKTOWANE] od terapii [REDAKTOWANE] dla abataceptu podawanego podskórnie oraz [REDAKTOWANE] od terapii [REDAKTOWANE] dla abataceptu podawanego podskórnie [REDAKTOWANE]. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wniosku z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z MIZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [REDAKTOWANE] od terapii [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] od terapii [REDAKTOWANE].

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych, odnaleziono 1 analizę minimalizacji kosztów przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym dla populacji z RZS, której wyniki wskazują na oszczędności wynikające ze stosowania abataceptu podawanego podskórnie względem abataceptu podawanego dożylnie, certolizumabu, golimumabu oraz tocilizumabu. [REDAKTOWANE]. Wyniki analiz CUA wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, w I linii leczenia RZS, w porównaniu do LMPCh, infliksimabu oraz tocilizumabu. Przy czym, w dwóch analizach CUA dla populacji z RZS wykazano również przewagę adalimumabu nad etanereceptem i adalimumabem. Ponadto, analizy CUA wskazują również na niższą kosztową efektywność abataceptu, w II linii leczenia RZS, w porównaniu do rytuksymabu. Natomiast, wyniki analiz CEA wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, stosowanego w I linii leczenia pacjentów z RZS, w porównaniu do inhibitorów TNF oraz wyższą efektywność kosztową schematów leczenia polegających na podawaniu abataceptu w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF, nad schematami uwzględniającymi podanie rytuksymabu. Oprócz tego, w analizie kosztów-konsekwencji wykazano przewagę abataceptu nad infliksimabem. Wszystkie analizy były przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, analizy były bardzo zróżnicowane pod względem przyjętego horyzontu czasowego (od 2-letniego do dożywotniego). Ponadto, zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla abataceptu we wskazaniu RZS. Wyniki badań włączonych do przeglądu pokazują, że abatacept może być uznany za kosztowo-efektywny, zwłaszcza w populacji pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią bądź nietolerancją inhibitorów TNF lub LMPCh. Dodatkowo, odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla populacji pacjentów z MIZS – analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów bezpośrednich. W przypadku analizy CEA, przeprowadzonej w 1-rocznym horyzoncie czasowym i z perspektywy społecznej, terapia abataceptem osiągnęła najniższy koszt za uzyskanie u pacjentów odpowiedzi na leczenie (ACR Pedi 30).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych abataceptu, w ramach programu lekowego, w I lub II linii leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów, u pacjentów dorosłych oraz w II linii leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u dzieci w wieku 6-18 lat.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono nową, oddzielną grupę limitową dla abataceptu, analogicznie do innych leków biologicznych finansowanych ze środków publicznych. Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące, obejmujące koszty leków oraz ich podania. Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane [REDAKTOWANE].

W wyniku oceny wiarygodności analizy wnioskodawcy stwierdzono nie przystające do realiów założenia dotyczące aktualnego podziału rynku leków biologicznych oraz proporcji pacjentów w poszczególnych liniach leczenia, co było spowodowane brakiem dostępu do odpowiednich danych. Ponadto zaniżono liczbę potencjalnych pacjentów, u których będzie stosowany i finansowany

wnioskowany lek poprzez założenie, iż pacjenci zakwalifikowani do programu przed włączeniem abataceptu do refundacji, nie będą mieli możliwości otrzymania go w II linii leczenia (RZS i MIZS), co jest nieuzasadnione. Niezależnie, stwierdzono błędy w ekstrakcji danych, pomyłki w parametrach wprowadzanych do modelu oraz niepotrzebną zawziętość i komplikację oraz błędy w opisach założeń.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego RZS, [redacted] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania. [redacted]

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego MIZS, spowoduje [redacted] dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania. [redacted]

Autorzy analizy wnioskuje o [redacted] wpływie objęcia abataceptu refundacją na stan finansów płatnika publicznego. Wynika to zapewne z faktu wykazanego w analizie ekonomicznej, że koszty rocznej terapii abataceptem stanowią [redacted] kosztów terapii wszystkimi lekami biologicznymi, przewidzianymi w PL dla RZS i MIZS. W interpretacji wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego należy jednak mieć na uwadze także fakt możliwości istnienia instrumentów podziału ryzyka dla refundowanych technologii alternatywnych.

W dodatkowym wariantcie analizy, zbadano założenie stosowania abataceptu w RZS tylko w formie iv. Upowszechnienie się tej formy podania abataceptu wiązałoby się z [redacted]

W związku ze zmianami w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, przeprowadzono obliczenia własne Agencji z wykorzystaniem dostarczonego modelu. Obniżenie wysokości limitu finansowania dla IFX istotnie wpłynęło na wyniki analizy wpływu na budżet, powodując zwiększenie inkrementalnych wydatków związanych z objęciem refundacją abataceptu we wskazaniu RZS. Płatnik publiczny będzie musiał wydać dodatkowo na leczenie biologiczne pacjentów z RZS od ok. [redacted]

W drugim wariantcie obliczeń własnych spróbowano skorygować w modelu wnioskodawcy stwierdzone w trakcie weryfikacji błędy – dotyczące schematu dawkowania IFX, wagi pacjentów z MIZS, udziału pacjentów w I i II linii, podziału rynku leków biologicznych w scenariuszu aktualnym i nowym. Wyniki obliczeń własnych wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego RZS, spowoduje [redacted] kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od [redacted]

[redacted] W przypadku PL dedykowanego MIZS, objęcie refundacją leku abatacept, spowoduje, [redacted] dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted]

Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach własnych Agencji, nie udało się uwzględnić pacjentów włączonych przed horyzontem analizy, którzy mogliby być leczeni abataceptem w II linii RZS oraz MIZS, a także faktu włączenia do opcji terapeutycznych w PL dla RZS nowego leku biologicznego – golimumabu.

## Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania ABA w RZS oraz MIZS. Według NICE oraz EULAR z 2013 r. ABA (w kombinacji z MTX) w leczeniu RZS jest zalecany w I linii leczenia biologicznego obok innych leków biologicznych, po nieskutecznej terapii syntetycznymi LMPCh. W przypadku leczenia MIZS, rekomendacje AHRQ z 2012 r. dotyczą stosowania ABA po niepowodzeniu terapią syntetycznymi LMPCh (MTX, SSZ), bez rozróżniania na poszczególne postaci choroby. W stanowiskach ACR oraz Zespołu Polskich Ekspertów z 2013 r. ABA jest zalecany jedynie w wybranych postaciach MIZS (postać wielostawowa oraz postać uogólniona z dominującymi objawami stawowymi).

Odnaleziono 16 rekomendacji refundacyjnych 6 instytucji dotyczących finansowania abataceptu w leczeniu RZS lub MIZS.

W przypadku RZS, odnaleziono 12 rekomendacji, większość z nich jest pozytywnych, w kilku przypadkach z ograniczeniami dotyczącymi ceny lub koniecznych warunków szpitalnych (np. z powodu dużej toksyczności, PTAC 2009). Orenica posiada 5 pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania postaci dożylniej oraz 3 dotyczące postaci podskórnej. Są 3 aktualne zalecenia dotyczące stosowania ABA i.v. w podobny sposób jak innych inh. TNF- $\alpha$ , czyli w I linii leczenia biologicznego (HAS 2012, CADTH 2010, PBAC 2007). SMC w 2013 r. zaleca ograniczone stosowanie ABA i.v. oraz s.c. w leczeniu aktywnego RZS, które powinno zostać potwierdzone 2 badaniami, czyli DAS28 >5,1. Dodatkowo wydano 2 warunkowe rekomendacje dotyczące postaci podskórnej; ich koszt nie powinien przekraczać ceny postaci dożylniej i.v. Warto wspomnieć, że CED (Committee to Evaluate Drugs) nie rekomenduje finansowania ABA (i.v. oraz s.c.) z powodu dostępności wielu alternatywnych leków oraz braku dowodów o dodatkowych korzyściach terapeutycznych lub ekonomicznych w porównaniu do istniejących komparatorów. Jednakże po ustaleniach z producentem nt. porozumień kosztowych Ministerstwo Zdrowia i Opieki Długoterminowej zdecydowało się finansować ABA w ramach Programu Wyjątkowego Dostępu.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące ABA i.v. w leczeniu aktywnego MIZS. CADTH 2009 r. rekomenduje ABA po nieadekwatnej odpowiedzi na ETA, leczenie inicjacyjne do 16 tyg. maksymalnie. Natomiast pozytywna rekomendacja SMC z 2011 r. (po negatywnej w 2010 r.) odnosi się do postaci wielostawowej MIZS, choć zawiera ograniczenia odnoszące się do stosowania ABA w specjalistycznych ośrodkach reumatologicznych. PBAC w 2011 r. wydał negatywną rekomendację z powodu nie wykazania wystarczającej skuteczności klinicznej względem ETA i ADA w I linii leczenia oraz niedoszacowanych kosztów administracyjnych wlewów ABA.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

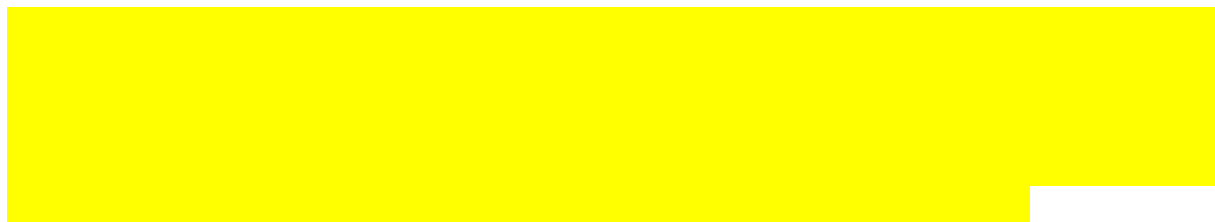
Eksperti kliniczni wnieśli szereg uwag do projektu programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji (długości trwania terapii LMPCh, wymagana wartość DAS28), zasad monitorowania pacjentów z MIZS (oceniene wskaźniki, częstość monitorowania), przerywania terapii (kontynuowania terapii w okresie remisji), dawkowania leków LMPCh (bardziej elastyczne dawkowanie MTX i SSZ) i in. Jeden z ekspertów zauważa także, że w przypadku MIZS w postaci innej niż wielostawowa od 6 r.ż., abatacept będzie stosowany poza rejestracją.

W opinii Agencji, warta rozważenia jest kwestia określenia momentu włączenia terapii biologicznej u chorych z RZS. W obecnym programie lekowym, w przypadku RZS, okres oczekiwania na odpowiedź na leczenie 2 syntetycznymi LMPCh wynosi 6 mies. każdym. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty po zastosowaniu pierwszej strategii leczenia syntetycznymi LMPCh można rozważyć wprowadzenie

terapii biologicznej dopiero po 12 mies. Zalecenia EULAR z 2013 r., ACR z 2012 r. a także CRA z 2011 r. rekomendują krótszy okres stosowania syntetycznych LMPCh, po którym można wprowadzić terapię biologiczną. Wg EULAR, jeżeli brak adekwatnej odpowiedzi po 3-6 mies. terapii optymalnymi dawkami MTX oraz jeżeli występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć włączenie leku biologicznego. Natomiast, gdy nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć zmianę leczenia na strategię obejmującą inny syntetyczny LMPCh. Dodatkowo odpowiednie dawki MTX powinny być dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta, a rekomendowane dawki wynoszą 20–30 mg raz w tyg. (EULAR 2013), a nie sztywno 30 mg na tydz., jak jest w programie lekowym.

Na podstawie opinii wyżej wymienionych instytucji oraz uwag ekspertów zasadnym wydaje się wprowadzenie odpowiednich zmian polegających na skróceniu okresu leczenia klasycznymi LMPCh do 3 miesięcy lub wprowadzenie bardziej płynnego zakresu od 3 do 6 m-cy, a także indywidualizacja leczenia MTX.

### **Dodatkowe uwagi Rady**



Wszyscy eksperci, którzy przedstawili swoją opinię (6/9 zapytanych), wypowiedziało się pozytywnie na temat zasadności finansowania abataceptu w ramach zaproponowanego programu lekowego, w tym konsultant krajowy w dz. reumatologii. Podkreśla się odmienny mechanizm działania abataceptu, pozwalający rozszerzyć możliwości terapeutyczne i zwiększyć indywidualizację leczenia. Dwóch ekspertów zwraca uwagę na wysokie koszty terapii abataceptem.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-01/2014, Wniosek o objęcie refundacją leku Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań 125 mg, 4 ampułkostrzykawki, kod EAN 5909991004637 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, kod EAN 5909990042296 w ramach programu lekowego: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08), 13 marca 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 94/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie oceny leku Orencia (abatacept), kod EAN 5909990042296,  
we wskazaniu: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia  
stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów  
o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Orencia (abatacept), kod EAN 5909990042296, we wskazaniu: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Jednocześnie Rada uznaje za zasadne dodanie nowej substancji czynnej Orencia (abatacept), kod EAN 5909990042296 do programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.*

*Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie. Rada sugeruje utworzenie wspólnej nowej grupy limitowej dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Rada uznaje za zasadne uwagi do programu lekowego dotyczące zwiększenia elastyczności momentu włączenia terapii biologicznej. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka dla obu wskazań.*

**Uzasadnienie**

*Umiarkowanej jakości dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność abataceptu i innych leków biologicznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem Rady nie ma jednak uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu. Podobnie jak w przypadku pozostałych leków biologicznych zasadne jest jego włączenie do istniejącego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” obejmującego także inne leki biologiczne. Zdaniem Rady wobec zbliżonej efektywności klinicznej, pomimo odrębnych mechanizmów działania, zasadne jest utworzenie wspólnej grupy limitowej dla nowych leków biologicznych stosowanych w reumatologii.*



## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-15149-275/BRB/14 (data wpływu do AOTM 7 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dla produktu leczniczego: Orencia (abatcept) 125 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 ampułko-strzykawki, EAN: 5909991004637; Orencia (abatcept) 250 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka+strzykawka, EAN: 5909990042296; w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Wnioskowana technologia była już dwukrotnie oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych; w 2008 i 2010 roku uzyskała negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej i negatywną rekomendację Prezesa AOTM z uwagi na brak przekonujących danych klinicznych oraz wysoki koszt stosowania.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Orencia (abatcept) 250 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka+strzykawka, EAN: 5909990042296.

## **Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Jak w stanowisku 93/2014.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Jak w stanowisku 93/2014.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-01/2014, Wniosek o objęcie refundacją leku Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań 125 mg, 4 ampułkostrzykawki, kod EAN 5909991004637 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, kod EAN 5909990042296 w ramach programu lekowego: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08), 13 marca 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 90/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie oceny leku Votubia (ewerolimus), EAN 5909990900589,  
we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate  
z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami  
podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Votubia (ewerolimus), EAN 5909990900589, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia, pod warunkiem obniżenia ceny leku i właściwego opisanie kryteriów włączenia i wyłączenia (wskazania i przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego).*

**Uzasadnienie**

*Wyniki badań wskazują na pewien korzystny wpływ stosowania ewerolimusu na przebieg choroby w omawianym wskazaniu, na podstawie których uzyskał on centralną rejestrację EMA w omawianym wskazaniu. Kuracja jest bardzo kosztowana. W pełni pozytywną rekomendację refundacyjną wydano jedynie w Francji, druga pozytywna, australijska rekomendacja zwiiera wskazania obniżenie kosztów terapii poprzez instrumenty podziału kosztów ryzyka. Refundacja w Polsce wymaga znacznego obniżenia ceny leku.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate (TSC) z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych [redacted], następujących dawek i opakowań:

- Votubia, ewerolimus, tabletki, 5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900589;
- Votubia, ewerolimus, tabletki, 10 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900626;
- Votubia, ewerolimus, tabletki, 2,5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900565.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Votubia, ewerolimus, tabletki, 5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900589.

**Problem zdrowotny**

Stwardnienie guzowate (tuberous sclerosis complex - TSC) jest dziedziczną (typ autosomalny dominujący), postępującą chorobą, charakteryzującą się rozwojem odpryskowców (guzów typu hamartoma) we wczesnym okresie życia, wadami rozwojowymi oraz wrodzonymi guzami układu



nerwowego, skóry i narządów wewnętrznych. Częstość występowania szacowana jest 1 na 10 000 populacji.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Substancja czynna leku Votubia, ewerolimus, jest lekiem przeciwnowotworowym. Jego mechanizm działania polega na blokowaniu enzymu zwanego „saczym celem rapamycyny” (ang. mammalian target of rapamycin, mTOR), którego aktywność zwiększa się w komórkach nowotworowych u pacjentów z SEGA lub z naczyniakomięśniakotłuszczakiem. W organizmie ewerolimus najpierw przyłącza się do białka w komórkach zwanego FKBP-12, tworząc z nim kompleks, który blokuje aktywność białka mTOR. Ponieważ mTOR uczestniczy w kontroli procesu podziałów komórkowych oraz we wzroście naczyń krwionośnych, lek Votubia zapobiega podziałom komórek nowotworowych i ogranicza ich zaopatrzenie w krew.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Nie zidentyfikowano produktów leczniczych refundowanych w Polsce we wnioskowanym w wskazaniu.

Analiza danych z wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów wskazuje, iż rekomendowaną metodą leczenia chorych z SEGA w przebiegu stwardnienia guzowatego niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego wskazane jest leczenie ewerolimusem. Jako komparator w analizie klinicznej wnioskodawca wskazał brak leczenia przyczynowego, czyli zastosowanie placebo.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego w porównaniu do braku leczenia przyczynowego/podania placebo w terapii pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu stwardnienia guzowatego, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepione – badanie o akronimie EXIST-1 (publikacje pełnotekstowe: Franz 2013, Kotulska 2013).

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej - badanie rejestracyjne (publikacje pełnotekstowe: Franz 2 2013, Kruger 2013, Tillema 2012, Kruger 2010) oraz 15 badań klinicznych o niższej wiarygodności - opisy przypadków/serii przypadków.

#### EXIST-1

Badanie EXIST-1 to randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie III fazy porównujące produkt leczniczy Votubia z placebo u pacjentów z SEGA, niezależnie od wieku. Łącznie zrandomizowano 117 pacjentów w stosunku 2:1, 78 do grupy badanej (otrzymujących ewerolimus) i 39 do grupy placebo. Mediana wieku całej populacji wynosiła 9,5 lat. Początkowa dawka ewerolimusu wynosiła 4,5 mg/m<sup>2</sup> na dobę, dostosowywana do osiągnięcia stężenia leku we krwi w zakresie 5-15 ng/ml. Mediana okresu obserwacji wyniosła 9,7 miesiąca, tj. 42 tygodnie.

W badaniu wykazano znamienne przewagę ewerolimusu nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli najlepszej całkowitej odpowiedzi SEGA (p<0,0001). Wskaźniki odpowiedzi wyniosły 34,6% (95% CI: 24,2; 46,2) w grupie ewerolimusu w porównaniu z 0% (95% CI: 0,0; 9,0) w grupie placebo.

Przewagę wykazano również we ocenianych podgrupach: w podgrupie stosującej leki przeciwpadaczkowe w porównaniu z pacjentami niestosującymi tych leków, bez mutacji w obrębie TSC, z mutacją w obrębie TSC2, w podgrupach wyróżnionych ze względu wiek.

Odnotowano i.s. zmniejszenie się SEGA w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia ewerolimusem: u 73,0% pacjentów odnotowano zmniejszenie o ≥30%, a u 29,7% odnotowano zmniejszenie o ≥50% podczas pierwszej oceny radiologicznej (tydzień 12.). Trwałe zmniejszenie było wyraźne w kolejnych

punktach czasowych: w 24. tygodniu u 78,4% pacjentów odnotowano  $\geq 30\%$  zmniejszenie, a u 41,9% zmniejszenie wyniosło  $\geq 50\%$ .

Nie odnotowano i.s. zmian w częstości występowania wszystkich napadów padaczkowych rejestrowanych w 24-godzinny badaniu EEG względem stanu wyjściowego do 24. tygodnia (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).

Odnotowano pozytywne wyniki dotyczące pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: czasu do progresji SEGA i wskaźnika odpowiedzi ze strony zmian skórnych, niemniej jednak zgodnie z predefiniowanymi kryteriami oceny statystycznej drugorzędowych punktów końcowych badania klinicznego EXIST-1, statystyczna ocena wyników dotyczących progresji nowotworu, stopnia nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym czy wielkości naczyńomięśniakotłuszczaka możliwa jest wyłącznie w przypadku wykazania istotnych różnic w odniesieniu do częstości napadów padaczkowych. Stąd znamienność statystyczna nie może zostać formalnie uznana.

Wykazano i.s. klinicznie poprawę odpowiedzi ze strony zmian skórnych ( $p=0,0004$ ), przy wskaźnikach odpowiedzi wynoszących 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) w grupie ewerolimusu oraz 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8) w grupie otrzymującej placebo.

Mediana czasu do wystąpienia progresji SEGA nie została osiągnięta w żadnej z grup, wszystkie przypadki progresji wystąpiły w grupie placebo (6 uczestników w grupie placebo (15,4%;  $p=0,0002$ )). Oszacowany 6-miesięczny wskaźnik przeżycia bez progresji wynosił 100% w grupie badanej i 86% w grupie kontrolnej.

#### Badanie II fazy z udziałem pacjentów z SEGA

Prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z SEGA. Pierwszorzędnym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania była zmiana objętości SEGA podczas głównej 6-miesięcznej fazy leczenia, stwierdzana na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Po głównej fazie leczenia pacjenci mogli wziąć udział w fazie przedłużonej badania, w której objętość SEGA oceniano co 6 miesięcy. Grupa badana liczyła 28 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 11 lat (zakres od 3 do 34).

Odnotowano następujące istotne statystycznie wyniki w ocenie głównego punktu końcowego:

- zmiana objętości pierwotnych guzów SEGA na podstawie oceny dokonywanej przez badaczy ( $p<0,001$ ); u 75,0% pacjentów i 39,3% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o odpowiednio  $\geq 30\%$  i  $\geq 50\%$  po 6 miesiącach leczenia;
- zmiana całkowitej objętości SEGA oceniana na podstawie niezależnej oceny centralnej ( $p<0,001$ ) lub na podstawie oceny przeprowadzanej przez badaczy ( $p<0,001$ ).

U jednego z pacjentów spełnione zostały ustalone wcześniej kryteria powodzenia leczenia (zmniejszenie objętości SEGA o ponad 75%) i jego udział w badaniach został okresowo wstrzymany; jednak w ciągu 3 miesięcy zauważono ponowny wzrost guza i leczenie zostało wznowione.

W analizowanej populacji odnotowano również istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych, u których występował co najmniej jeden napad padaczkowy na dobę po 12 miesiącach leczenia ewerolimusem, względem wartości z początku badania.

Nie obserwowano istotnego statystycznie względem wartości z początku badania zmniejszenia odsetka pacjentów z napadami padaczkowymi występującymi każdego dnia po 6 i 24 miesiącach leczenia, jak również odsetka pacjentów, którzy nie raportowali napadów padaczkowych od czasu poprzedniej wizyty.

#### **Skuteczność praktyczna**

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 15 badań stanowiących opisy przypadków/serii przypadków. Wnioski autorów uwzględnionych badań wskazują na korzystne efekty terapeutyczne oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w terapii gwiaździaka podwysciółkowego olbrzymiokomórkowego występującego w przebiegu stwardnienia guzowatego. W związku z tym, zastosowanie ewerolimusu może stanowić potencjalną opcję leczenia pacjentów z



SEGA (w szczególność wśród osób niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego). Ponadto, w jednym z badań dla populacji chorych w wieku dziecięcym wskazuje się, iż wczesne zastosowanie ewerolimusu w terapii stwardnienia guzowatego może prowadzić do zmiany naturalnego przebiegu choroby, zmniejszając znacząco rozmiary SEGA i zapobiegając lub opóźniając powstawanie naczyńakomięśniakotfuszczaków w nerkach oraz zmian skórnych na twarzy towarzyszących stwardnieniu guzowatemu.

Podczas stosowania ewerolimusu u dzieci raportowano przypadki nasilenia napadów padaczkowych, prowadzące do wystąpienia stanu padaczkowego, występowanie neutropenii, zapalenia jamy ustnej oraz biegunki.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

### Badanie EXIST-1

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wykazano, że wiąże się ona z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia, oraz działań niepożądanych wymagających redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, działań niepożądanych wymagających czasowego przerwania leczenia.

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia zgonu (w tym z powodu działań niepożądanych).

Wykazano brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych - bez względu na stopień nasilenia oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych raportowanych w badaniu EXIST-1 należały: owrzodzenie jamy ustnej (istotnie statystycznie częściej w grupie ewerolimusu), zapalenie jamy ustnej, drgawki i gorączka.

### Badanie rejestracyjne

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w badaniu rejestracyjnym należały: zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i ucha środkowego. U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem stopnia 3 należały: zapalenie jamy ustnej i neutropenia.

W badaniu nie obserwowano działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, jak również zgonów. Rodzaj, częstość występowania i nasilenie raportowanych działań niepożądanych były zbliżone w fazie głównej i przedłużonej badania. Sześciu pacjentów doświadczyło ciężkich działań niepożądanych, spośród których 3 zakwalifikowano jako związane z zastosowanym leczeniem: zapalenie płuc, wirusowe zapalenie oskrzeli oraz owrzodzenie nogi (wszystkie wystąpiły w 3 stopniu nasilenia).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów. Jeden z nich został hospitalizowany z powodu powtarzającej się infekcji górnych dróg oddechowych (3 stopień nasilenia – zapalenie oskrzeli) z objawami kaszlu i zapalenia zatok oraz problemami z oddychaniem oraz leukopenią. Inny pacjent został hospitalizowany z powodu wystąpienia zapalenia płuc (o 3 stopniu nasilenia). Ponadto wystąpiły u niego wymioty (o 3 stopniu nasilenia). Pozostałych dwóch pacjentów hospitalizowano z powodu napadów padaczkowych (o 2 i 4 stopniu nasilenia).

Według ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych u pacjentów leczonych ewerolimusem w przebiegu TSC (częstość występowania  $\geq 1/10$ ) zaliczono: zapalenie jamy ustnej, zakażenia górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemię.

## **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy)

finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Votubia (ewerolimus)

[Redacted content]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych, 3 dotyczyły stosowania ewerolimus w terapii chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia i były rekomendacjami pozytywnymi. Jedna rekomendacja odnosiła się do zabiegu mikrochirurgicznej resekcji objawowej postaci SEGA i wskazała ten sposób terapii jako skuteczny i bezpieczny.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, w tym dwie pochodzące z Australii wydane z lat 2012 i 2013. Rekomendacja z roku 2012 była negatywna – PBAC wskazał szereg zastrzeżeń odnoszących się do przedstawionych w analizach informacji – zarówno klinicznych, jak i ekonomicznych. Rekomendacja wydana w 2013 roku była pozytywna – wskazano potrzebę opracowania i wdrożenia instrumentu podziału ryzyka. Z dwóch pozostałych rekomendacji, jedna była pozytywna (francuski HAS), a rekomendacja szkockiej SMC negatywna (brak złożenia wniosku bezpośrednio do SMC).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasiński

### **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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-1/2014, Wniosek o objęcie refundacją leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

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

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



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 91/2014 z dnia 24 marca 2014 r.  
w sprawie oceny leku Votubia (ewerolimus), EAN 5909990900626,  
we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate  
z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami  
podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Votubia (ewerolimus), EAN 5909990900626, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia, pod warunkiem obniżenia ceny leku i właściwego opisanie kryteriów włączenia i wyłączenia (wskazania i przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego).*

#### **Uzasadnienie**

*Wyniki badań wskazują na pewien korzystny wpływ stosowania ewerolimusu na przebieg choroby w omawianym wskazaniu, na podstawie których uzyskał on centralną rejestrację EMA w omawianym wskazaniu. Kuracja jest bardzo kosztowana. W pełni pozytywną rekomendację refundacyjną wydano jedynie w Francji, druga pozytywna, australijska rekomendacja zwiiera wskazania obniżenie kosztów terapii poprzez instrumenty podziału kosztów ryzyka. Refundacja w Polsce wymaga znacznego obniżenia ceny leku do poziomu efektywności kosztowej.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate (TSC) z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako [redacted] następujących dawek i opakowań:

- Votubia, ewerolimus, tabletki, 5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900589;
- Votubia, ewerolimus, tabletki, 10 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900626;
- Votubia, ewerolimus, tabletki, 2,5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900565.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Votubia, ewerolimus, tabletki, 10 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900626.

#### **Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**



Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Dodatkowe uwagi Rady**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-1/2014, Wniosek o objęcie refundacją leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyżściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

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

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





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 92/2014 z dnia 24 marca 2014 r.  
w sprawie oceny leku Votubia (ewerolimus), EAN 5909990900565,  
we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate  
z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami  
podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Votubia (ewerolimus), EAN 5909990900565, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia, pod warunkiem obniżenia ceny leku i właściwego opisanie kryteriów włączenia i wyłączenia (wskazania i przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego).*

#### **Uzasadnienie**

*Wyniki badań wskazują na pewien korzystny wpływ stosowania ewerolimusu na przebieg choroby w omawianym wskazaniu, na podstawie których uzyskał on centralną rejestrację EMA w omawianym wskazaniu. Kuracja jest bardzo kosztowna. W pełni pozytywną rekomendację refundacyjną wydano jedynie w Francji, druga pozytywna, australijska rekomendacja zwiiera wskazania obniżenie kosztów terapii poprzez instrumenty podziału kosztów ryzyka. Refundacja w Polsce wymaga znacznego obniżenia ceny leku do poziomu efektywności kosztowej.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate (TSC) z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków [redacted] następujących dawek i opakowań:

- Votubia, ewerolimus, tabletki, 5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900589;
- Votubia, ewerolimus, tabletki, 10 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900626;
- Votubia, ewerolimus, tabletki, 2,5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900565.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Votubia, ewerolimus, tabletki, 2,5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990900565.

#### **Problem zdrowotny**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**



Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Alternatywne technologie medyczne**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Skuteczność kliniczna**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Skuteczność praktyczna**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Bezpieczeństwo stosowania**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

**Dodatkowe uwagi Rady**

Jak w stanowisku nr 90/2014.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-1/2014, Wniosek o objęcie refundacją leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyżściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

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

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



Opinia Rady Przejrzystości

nr 46/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną acidum folicum we wskazaniu innym od zarejestrowanych tj.: schorzenia reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem.*

**Uzasadnienie**

*Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, krajowymi oraz międzynarodowymi, zasadne jest stosowanie kwasu foliowego podczas leczenia metotreksatem.*

*Należy podkreślić znaczenie suplementacji folianami, które pozwalają na utrzymanie skuteczności metotreksatu podczas długoterminowej terapii. Suplementacja folianami redukuje działania niepożądane bez znacznej zmiany skuteczności terapeutycznej metotreksatu. Ze względu na znacznie wyższy koszt suplementacji kwasem folinowym bez istotnej przewagi w redukcji działań niepożądanych, użycie kwasu foliowego powinno być lekiem z wyboru podczas terapii metotreksatem u pacjentów cierpiących na schorzenia reumatyczne leczonych metotreksatem.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZA-PLA-460-15020-901/ISU/14 z 12.03.2014 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.



Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990109210	Schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem
	Acidum Folicum Richter, tabl., 15 mg, 30 tabl., 5909990109319	
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	Objaw Raynauda związany z twardziłą układową – leczenie pierwszoliniowe
	Adipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642311	
	Agen 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991099022	
	Agen 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991098926	
	Aldan, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008635	
	Aldan, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008734	
	Alneta, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909991067977	
	Alneta, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909991068073	
	Amlaxopin, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990752690	
	Amlaxopin, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990752720	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990800469	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990800551	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721580	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603	
	Amlomyl, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990842476	
	Amlomyl, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990842698	
	Amlonor, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642618	
	Amlonor, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642625	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909997213699	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048939	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909997213675	
	Amlozek, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990799718	
	Amlozek, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990799817	
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565993	
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565986	
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907311	
	Cardilopin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907410	
	Cardilopin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907519	
	Finamlox, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990794430	
	Finamlox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990794461	
	Normodipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990993017	
	Normodipine, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990993116	
Tenox, tabl., 5 mg, 90 tabl., 5909990421824		
Tenox, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963010		
Tenox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963119		
Vilpin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990621217		
Vilpin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991042912		
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	
	Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	
	Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248	
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	

	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312	
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354	
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323	
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190	
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml, 5909990260218	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml, 10 ml, 5909991047818	
	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml, 1 but.po 10 ml, 5909990178513	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	Choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694754	Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694761	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694778	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694785	
Risedronatum natricum	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 4 tabl., 5909990082599	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 12 tabl. , 5909990082629	

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 47/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL.*

**Uzasadnienie**

*Stosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań.*

*Stosowanie azatiopryny jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzają zasadność dalszego jej finansowania.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZA-PLA-460-15020-901/ISU/14 z 12.03.2014 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.



Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990109210	Schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem
	Acidum Folicum Richter, tabl., 15 mg, 30 tabl., 5909990109319	
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	Objaw Raynauda związany z twardziłą układową – leczenie pierwszoliniowe
	Adipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642311	
	Agen 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991099022	
	Agen 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991098926	
	Aldan, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008635	
	Aldan, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008734	
	Alneta, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909991067977	
	Alneta, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909991068073	
	Amlaxopin, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990752690	
	Amlaxopin, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990752720	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990800469	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990800551	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721580	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603	
	Amlomyl, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990842476	
	Amlomyl, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990842698	
	Amlonor, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642618	
	Amlonor, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642625	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909997213699	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048939	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909997213675	
	Amlozek, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990799718	
	Amlozek, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990799817	
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565993	
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565986	
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907311	
	Cardilopin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907410	
	Cardilopin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907519	
	Finamlox, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990794430	
	Finamlox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990794461	
	Normodipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990993017	
Normodipine, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990993116		
Tenox, tabl., 5 mg, 90 tabl., 5909990421824		
Tenox, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963010		
Tenox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963119		
Vilpin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990621217		
Vilpin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991042912		
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	
	Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	
	Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248	
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	



	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312	
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354	
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323	
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190	
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml, 5909990260218	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml, 10 ml, 5909991047818	
	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml, 1 but.po 10 ml, 5909990178513	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	Choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694754	Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694761	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694778	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694785	
Risedronatum natricum	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 4 tabl., 5909990082599	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 12 tabl. , 5909990082629	

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 48/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budesonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynną budesonidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia.*

**Uzasadnienie**

*Leczenie w formie nebulizacji stanów zapalnych górnych dróg oddechowych w tym krtani pozwala na skrócenie czasu leczenia poprzez zapobieganie rozwojowi cięższych postaci stanów zapalnych wymagających hospitalizacji. Skuteczne leczenie sterydami wziewnymi zapaleń krtani zapobiega powikłaniom w postaci zapalenia płuc, ucha środkowego wymagających następowej antybiotykoterapii. Podawanie w formie nebulizacji zapobiega konieczności podawania systemowo sterydów, które mają działania niepożądane u pacjentów w okresie rozwojowym.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZA-PLA-460-15020-901/ISU/14 z 12.03.2014 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budesonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.



Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990109210	Schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem
	Acidum Folicum Richter, tabl., 15 mg, 30 tabl., 5909990109319	
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	Objaw Raynauda związany z twardziłą układową – leczenie pierwszoliniowe
	Adipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642311	
	Agen 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991099022	
	Agen 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991098926	
	Aldan, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008635	
	Aldan, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008734	
	Alneta, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909991067977	
	Alneta, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909991068073	
	Amlaxopin, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990752690	
	Amlaxopin, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990752720	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990800469	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990800551	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721580	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603	
	Amlomyl, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990842476	
	Amlomyl, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990842698	
	Amlonor, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642618	
	Amlonor, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642625	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909997213699	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048939	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909997213675	
	Amlozek, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990799718	
	Amlozek, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990799817	
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565993	
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565986	
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907311	
	Cardilopin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907410	
	Cardilopin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907519	
	Finamlox, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990794430	
	Finamlox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990794461	
	Normodipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990993017	
	Normodipine, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990993116	
Tenox, tabl., 5 mg, 90 tabl., 5909990421824		
Tenox, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963010		
Tenox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963119		
Vilpin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990621217		
Vilpin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991042912		
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	
	Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	
	Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248	
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	

	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312	
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354	
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323	
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190	
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml, 5909990260218	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml, 10 ml, 5909991047818	
	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml, 1 but.po 10 ml, 5909990178513	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	Choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694754	Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694761	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694778	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694785	
Risedronatum natricum	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 4 tabl., 5909990082599	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 12 tabl. , 5909990082629	

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 49/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynną colecalciferolum (vit. D3) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka*

**Uzasadnienie**

*Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2013 r. a także Zalecenia Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, 2012 wskazują, iż bisfosfoniany i witamina D są podstawą profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia farmakologicznego i profilaktyki osteoporozy. Identyfikacja i uzupełnienie niedoboru witaminy D stanowi warunek niezbędny farmakoterapii osteoporozy. Na podstawie opinii ekspertów Rada uważa, że stosowanie kolekalcyferolu we wskazaniu: profilaktyka osteoporozy posterydowej jest postępowaniem standardowym w tej chorobie, natomiast charakterystyki produktu nie uwzględniają tego jednoznacznie, bądź ograniczają się jedynie do krzywicy i osteomalacji.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZA-PLA-460-15020-901/ISU/14 z 12.03.2014 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych zawierających substancje



czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosamid, nitrendypina, ryzedronian sodu we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.

Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990109210	Schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem
	Acidum Folicum Richter, tabl., 15 mg, 30 tabl., 5909990109319	
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Adipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642311	
	Agen 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991099022	
	Agen 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991098926	
	Aldan, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008635	
	Aldan, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008734	
	Alneta, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909991067977	
	Alneta, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909991068073	
	Amlaxopin, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990752690	
	Amlaxopin, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990752720	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990800469	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990800551	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721580	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603	
	Amlomyl, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990842476	
	Amlomyl, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990842698	
	Amlonor, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642618	
	Amlonor, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642625	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909997213699	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048939	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909997213675	
	Amlozek, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990799718	
	Amlozek, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990799817	
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565993	
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565986	
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907311	
	Cardilopin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907410	
	Cardilopin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907519	
	Finamlox, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990794430	
	Finamlox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990794461	
	Normodipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990993017	
	Normodipine, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990993116	
Tenox, tabl., 5 mg, 90 tabl., 5909990421824		
Tenox, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963010		
Tenox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963119		
Vilpin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990621217		
Vilpin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991042912		
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	
	Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	
	Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248	

	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312	
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354	
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323	
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190	
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml, 5909990260218	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml, 10 ml, 5909991047818	
	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml, 1 but.po 10 ml, 5909990178513	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	Choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694754	Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694761	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694778	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694785	
Risedronatum natricum	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 4 tabl., 5909990082599	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 12 tabl. , 5909990082629	

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 50/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budesonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych i amyloidozy.*

**Uzasadnienie**

*Cyklofosfamid jest zalecany wyjątkowo w przewlekłych zapaleniach stawów, zwłaszcza powikłanych amyloidozą oraz w układowych chorobach tkanki łącznej.*

*Stosowanie cyklofosfamidu jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzają zasadność dalszego finansowania.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZA-PLA-460-15020-901/ISU/14 z 12.03.2014 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budesonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.

Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990109210	Schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem
	Acidum Folicum Richter, tabl., 15 mg, 30 tabl., 5909990109319	
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	Objaw Raynauda związany z





	Adipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642311	twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Agen 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991099022	
	Agen 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991098926	
	Aldan, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008635	
	Aldan, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008734	
	Alneta, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909991067977	
	Alneta, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909991068073	
	Amlaxopin, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990752690	
	Amlaxopin, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990752720	
	Amlodipine Bluefish, tabl. , 5 mg, 30 tabl., 5909990800469	
	Amlodipine Bluefish, tabl. , 10 mg, 30 tabl., 5909990800551	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721580	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603	
	Amlomyl, tabl. , 5 mg, 30 tabl., 5909990842476	
	Amlomyl, tabl. , 10 mg, 30 tabl., 5909990842698	
	Amlonor, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642618	
	Amlonor, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642625	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909997213699	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048939	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909997213675	
	Amlozek, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990799718	
	Amlozek, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990799817	
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565993	
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565986	
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907311	
	Cardilopin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907410	
	Cardilopin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907519	
	Finamlox, tabl. , 5 mg, 30 tabl. , 5909990794430	
	Finamlox, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990794461	
	Normodipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990993017	
	Normodipine, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990993116	
	Tenox, tabl., 5 mg, 90 tabl., 5909990421824	
	Tenox, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963010	
	Tenox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963119	
	Vilpin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990621217	
	Vilpin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991042912	
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	
	Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	
	Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248	
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312	
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354	
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1	

	poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323	
	Nepelit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190	
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml, 5909990260218	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml, 10 ml, 5909991047818	
	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml, 1 but.po 10 ml, 5909990178513	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	Choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694754	Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694761	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694778	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694785	
Risedronatum natricum	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 4 tabl., 5909990082599	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 12 tabl. , 5909990082629	

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 51/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budesonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, rizedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynną risedronatum natricum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.*

**Uzasadnienie**

*Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2013 r. a także Zalecenia Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, 2012 wskazują, iż bisfosfoniany i witamina D są podstawą profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia farmakologicznego i profilaktyki osteoporozy. Identyfikacja i uzupełnienie niedoboru witaminy D stanowi warunek niezbędny farmakoterapii osteoporozy. Na podstawie opinii ekspertów Rada uważa, że stosowanie rizedronianu we wskazaniu: profilaktyka osteoporozy posterydowej jest postępowaniem standardowym w tej chorobie.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZA-PLA-460-15020-901/ISU/14 z 12.03.2014 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budesonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, rizedronian sodu we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.



Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990109210	Schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem
	Acidum Folicum Richter, tabl., 15 mg, 30 tabl., 5909990109319	
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	Objaw Raynauda związany z twardziłą układową – leczenie pierwszoliniowe
	Adipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642311	
	Agen 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991099022	
	Agen 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991098926	
	Aldan, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008635	
	Aldan, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008734	
	Alneta, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909991067977	
	Alneta, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909991068073	
	Amlaxopin, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990752690	
	Amlaxopin, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990752720	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990800469	
	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990800551	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721580	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603	
	Amlomyl, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990842476	
	Amlomyl, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990842698	
	Amlonor, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642618	
	Amlonor, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642625	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909997213699	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048939	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909997213675	
	Amlozek, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990799718	
	Amlozek, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990799817	
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565993	
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565986	
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907311	
	Cardilopin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907410	
	Cardilopin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907519	
	Finamlox, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990794430	
	Finamlox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990794461	
	Normodipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990993017	
	Normodipine, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990993116	
	Tenox, tabl., 5 mg, 90 tabl., 5909990421824	
Tenox, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963010		
Tenox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963119		
Vilpin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990621217		
Vilpin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991042912		
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	
	Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	
	Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248	
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	

	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312	
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354	
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323	
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190	
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml, 5909990260218	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml, 10 ml, 5909991047818	
	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml, 1 but.po 10 ml, 5909990178513	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	Choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694754	Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694761	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694778	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694785	
Risedronatum natricum	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 4 tabl., 5909990082599	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 12 tabl. , 5909990082629	

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 52/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budesonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amlodypina, nitrendypina we wskazaniu Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszo liniowe.*

**Uzasadnienie**

*Objaw Raynauda związany z twardziną układową jest poważnym problemem klinicznym a stosowanie długodziałających dihydropirydynowych antagonistów wapnia jest uzasadnione patofizjologicznie i jest powszechnie zaakceptowanym sposobem postępowania.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZA-PLA-460-15020-901/ISU/14 z 12.03.2014 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budesonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.

Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Acidum folicum	Acidum Folicum Richter, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909990109210	Schorzenia reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem
	Acidum Folicum Richter, tabl., 15 mg, 30 tabl., 5909990109319	
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Adipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642311	
	Agen 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991099022	



	Agen 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991098926	
	Aldan, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008635	
	Aldan, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008734	
	Alneta, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909991067977	
	Alneta, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909991068073	
	Amlaxopin, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990752690	
	Amlaxopin, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990752720	
	Amlodipine Bluefish, tabl. , 5 mg, 30 tabl., 5909990800469	
	Amlodipine Bluefish, tabl. , 10 mg, 30 tabl., 5909990800551	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721580	
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603	
	Amlomyl, tabl. , 5 mg, 30 tabl., 5909990842476	
	Amlomyl, tabl. , 10 mg, 30 tabl., 5909990842698	
	Amlonor, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642618	
	Amlonor, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.),5909990642625	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977	
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909997213699	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048939	
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg, 30 tabl., 5909997213675	
	Amlozek, tabl., 5 mg, 30 szt., 5909990799718	
	Amlozek, tabl., 10 mg, 30 szt., 5909990799817	
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565993	
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565986	
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907311	
	Cardilopin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907410	
	Cardilopin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907519	
	Finamlox, tabl. , 5 mg, 30 tabl. , 5909990794430	
	Finamlox, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990794461	
	Normodipine, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990993017	
	Normodipine, tabl., 10 mg, 30 tabl., 5909990993116	
	Tenox, tabl., 5 mg, 90 tabl., 5909990421824	
	Tenox, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963010	
	Tenox, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963119	
	Vilpin, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990621217	
	Vilpin, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991042912	
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	
	Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	
	Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer), 5909991033224	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw., 5909991033248	
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem), 5909990335169	
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg,1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.), 5909990335176	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926213	
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg, 60 kaps. (+ inh.), 5909990926312	
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337354	
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg, 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy), 5909990337323	
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg, 1	

	poj.a 100 daw. (zest. startowy), 5909990337286	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw., 5909990677313	
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw., 5909990677412	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z ustnik.), 5909990335183	
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg, 1 poj. (z komorą inhal.), 5909990335190	
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml, 5909990260218	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml, 10 ml, 5909991047818	
	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml, 1 but.po 10 ml, 5909990178513	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	Choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694754	Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694761	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990694778	
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), 5909990694785	
Risedronatum natricum	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 4 tabl., 5909990082599	Osteoporoza posterydowa - profilaktyka
	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 12 tabl. , 5909990082629	

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy





Opinia Rady Przejrzystości

nr 53/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: imatynib, sunitynib w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Glivec i Sutent w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) z uwzględnieniem pacjentów poniżej 18 roku życia.*

**Uzasadnienie**

*Zgodnie z ChPL Glivec jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatkimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST) oraz w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).*

*Sunitynib swoście blokuje kinazy tyrozynowe, enzymy pośredniczące w działaniu wielu receptorów znajdujących się na powierzchni komórki, w tym receptora dla PDGF i dla VEGF. W ten sposób lek hamuje proliferację komórek oraz angiogenezę. Markerem guza jest białko CD117, którego obecność warunkuje leczenie sunitynibem.*

*Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniu I jak i II fazy. Dawki w zakresie od 260 do 340 mg/m<sup>2</sup> pc. spowodowały taką samą ekspozycję jak odpowiednio dawki 400 mg i 600 mg u dorosłych pacjentów. Porównanie AUC(0-24) w 8. i 1. dniu podawania dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc. Wykazało 1,7-krotną kumulację po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki sunitynibu u dzieci, należy się spodziewać skuteczności klinicznej również w tej populacji*

*Potwierdzona skuteczność imatynibu oraz sunitynibu w leczeniu nowotworów GIST, a także poprawa jakości życia czynią te produkty lecznicze nową opcją.*



**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PLA-460-17140-4/AD/14 z 12.03.2014 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie: produktów leczniczych zawierających substancje czynne: imatynib, sutynib we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.

Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Imatynib	Glivec, tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990001057	Wg opisu programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)” uwzględniającego wskazania pozarejestrycyjne wnioskowane przez Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
	Glivec, tabl. powł., 400 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990001071	
Sutynib	Sutent, kaps. twarde, 25 mg, 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), kod EAN: 5909990079384	
	Sutent, kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), kod EAN: 5909990079391	
	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg, 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), kod EAN: 5909990079377	

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 54/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych Levact (bendamustinum hydrochloridum) ujętych w części C wykazu leków refundowanych „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktów leczniczych Levact (bendamustinum hydrochloridum), ujętych w części C wykazu leków refundowanych „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym,” jako substancji stosowanych w drugiej i następnych liniach leczenia we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C90, C90.1 i C90.2 (a zatem we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie. Lek znajduje się w grupie limitowej Bendamustyna.*

**Uzasadnienie**

*Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka mnogiego. Odnalezione jednoramienne badania dla bendamustyny wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach choroby. Zdaniem ekspertów klinicznych lek jest skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu (i dalszych) szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie. Podobne stanowisko wyrażono już wcześniej w opinii Rady i rekomendacji Prezesa Agencji z dnia 21 października 2013 r.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PLA-460-20528-2/DJ/14 z 12.03.2014 dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o



objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie produktów leczniczych Levact (bendamustinum hydrochloridum), ujętych w części C wykazu leków refundowanych „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.

Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestracyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia (wg ICD-10)
Bendamustinum hydrochloridum	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 25 mg, 5909990802210	Wskazania zakwalifikowane do kodów ICD-10: - C90: szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fioł. a 100 mg, 5909990802234	- C90.1: białaczka plazmatycznokomórkowa - C90.2: pozaszpikowa postać szpiczaka, w drugiej i następnych liniach leczenia

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 95/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie:  
ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:  
C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9 realizowanych w ramach  
„Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii  
niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych ww. kodami ICD-10. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania substancji czynnej w jej wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. W związku z powyższym ewerolimus jest finansowany ze środków publicznych m.in. w ramach programu lekowego „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.*

*Ewerolimus (oraz sunitynib) jest zalecany, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, do stosowania u chorych z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu, zaś wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących).*

*Nie odnaleziono badań RCT III fazy dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu raków gruczołowych trzustki.*

*Istotą proponowanych zmian jest usunięcie leku z wykazu świadczeń gwarantowanych w takich wskazaniach, które nie oznaczają bezpośrednio obecności guza neuroendokrynnego, a jedynie ich lokalizacja może to sugerować (czyli C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 oraz C25.9), zaś pozostawienie we wskazaniach wyłącznie odpowiadających nowotworowi złośliwemu części wewnątrzwydzielniczej trzustki (C25.4).*



## Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

## Problem zdrowotny

Rak gruczołowy trzustki

Kod ICD-10: C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.0 - nowotwór złośliwy trzustki (głowa trzustki), C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), C25.2 – nowotwór złośliwy trzustki (ogon trzustki), C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych Polskiej Unii Onkologii: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną chemioterapią i radioterapią.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Częstość występowania neuroendokrynnych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Według danych National Cancer Institute, częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000. Przy czym nieczynne hormonalnie guzy trzustki są dominującymi zmianami przy guzach neuroendokrynnych trzustki i mogą stanowić nawet 80% wszystkich pNET.

Guzy neuroendokrynne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowe (ang. insulinoma) – 20-25% i gastrynowe (ang. gastrinoma) – 15%.

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopienia zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości pNET i ryzyka złośliwości, leczenie zależy od średnicy guza. Natomiast podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

W przypadku pNET istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę, a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*), której aktywność jest nasilona w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus poprzez związanie się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1), co zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Jest on także silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki (raków gruczołowych) – są gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym. Natomiast w odniesieniu do terapii pNEN, zgodnie z opinią eksperta, nie istnieje świadczenie alternatywne dla ocenianej chemioterapii (kapecytabiną).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono i włączono do analizy klinicznej: 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanych molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (Zagouri 2013). Włączono również 1 badanie pierwotne (I/II fazy), które opublikowano po dacie odcięcia powyższego przeglądu systematycznego. Badało ono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej: ewerolimus + cetuksymab + kapecytabina u chorych na zaawansowanego raka trzustki;

#### Podsumowanie skuteczności klinicznej

##### *Rak gruczołowy trzustki:*

- ewerolimus (EVE): zgodnie z treścią odnalezionego przeglądu systematycznego Zagouri 2013 oceniana substancja czynna (EVE) w monoterapii wykazała minimalną aktywność, przy zastosowaniu jej u chorych na przerzutowego raka trzustki jako II linia leczenia, zaś w skojarzeniu z erlotynibem nie wykazała żadnej skuteczności w tej populacji (na podstawie 2 badań nRCT II fazy, do których łącznie włączono 49 chorych). Ponadto we włączonym badaniu nieporównawczym II fazy (Kordes 2013), w którym EVE był podawany, w skojarzeniu z kapecytabiną oraz cetuksymabem, chorym na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (u 71% chorych była to I linia leczenia, u pozostałych dalsze linie terapii). Mediana OS wniosła 5,0 mies. (CI: 4,1; 5,9), zaś 1 roczne przeżycie osiągnęło 12,9% chorych. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla mediany OS oraz

odsetka pacjentów, którzy osiągnęli 1-roczny OS dla podgrup pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz linii leczenia (odpowiednio:  $p=0,547$ ,  $p=0,603$ ). W badaniu tym u 2 (6,5%) chorych wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, zaś u 5 (16,1%) pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Jednakże u ponad połowy chorych (54,8%) stwierdzono progresję choroby. W opinii autorów tej publikacji z uwagi na niską skuteczność oraz profil bezpieczeństwa powyższy schemat nie może być rekomendowany do stosowania w badanej populacji.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z ChPL Afinitor najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi są: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty [ADR napisane kursywą były również najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4]. Natomiast po wprowadzeniu tego produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące ADR, związane z przyjmowaniem EVE: ciężkie przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu; przypadki niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczu oraz braku miesiączki (wtórny brak miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych).

Natomiast we włączonym do analizy klinicznej jednoramiennym badaniu Kordes 2013 (II fazy) najczęściej występującymi objawami toksyczności w 3/4 stopniu nasilenia były: hiperglikemia (26%), wysypka (19%), zapalenie błony śluzowej (13%) oraz zmęczenie (13%). Natomiast w przypadku toksyczności ogółem, niezależnie od stopnia ciężkości najczęściej, najczęściej raportowano: wysypkę (77%), zapalenie błony śluzowej oraz niedokrwistość (45%), jak również zmęczenie.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Ewerolimus (Afinitor) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach dostępności refundacyjnej w ramach chemioterapii lub w programach lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r).

W ramach programów lekowych ze środków publicznych finansowany jest:

- ewerolimus (Afinitor) w programach lekowych: „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych to – bezpłatnie.

### **Analiza ekonomiczna**

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie ewerolimusu (produkt leczniczy Afinitor) z jakąkolwiek inną opcją medyczną w leczeniu raków gruczołowych trzustki odstąpiono od wykonania analizy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono również żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych odpowiednio kodami ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 i C25.9 oraz C25.9, zgodnymi ze zleceniem Ministra Zdrowia. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania tych substancji czynnych w ich wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. Poniżej przedstawiono podsumowanie treści odnalezionych rekomendacji praktyki klinicznej (zarówno w leczeniu raków gruczołowych trzustki jak również pNET).



Ewerolimus jest zalecany, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, do stosowania u chorych z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu, zaś wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu 1. Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9); 2. Irynotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2); 3. Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1) 4. Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9), AOTM-OT-431-2/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 96/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie:  
sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9,  
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Sunitynib wykazał się aktywnością w II linii leczenia przerzutowego raka trzustki względem grupy poddanej jedynie obserwacji, zarówno pod względem wpływu na przeżycie całkowite jak i czas wolny od progresji. Jednakże wyniki leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki przy użyciu sunitynibu skojarzeniu z gemcytabiną, w terapii II linii względem gemcytabiny w monoterapii wykazało brak istotnej statystycznie poprawy PFS oraz OS wskazując na jego marginalną skuteczność w porównaniu ze standardowym leczeniem w leczeniu gruczolowego raka trzustki.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- Sunitynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Rak gruczolowy trzustki

Kod ICD-10: C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wielogniskowy.



Zgodnie z treścią wytycznych Polskiej Unii Onkologii: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną chemioterapią i radioterapią.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

#### Nowotwory neuroendokryne trzustki

Częstość występowania neuroendokrynych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Według danych National Cancer Institute, częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000. Przy czym nieczynne hormonalnie guzy trzustki są dominującymi zmianami przy guzach neuroendokrynych trzustki i mogą stanowić nawet 80% wszystkich pNET.

Guzy neuroendokryne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowe (ang. insulinoma) – 20-25% i gastrynowe (ang. gastrinoma) – 15%.

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopienia zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości pNET i ryzyka złośliwości, leczenie zależy od średnicy guza. Natomiast podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

W przypadku pNET istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę, a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

#### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sunitynib (SUN) hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika

neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki (raków gruczołowych) – są gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym. Natomiast w odniesieniu do terapii pNEN, zgodnie z opinią eksperta, nie istnieje świadczenie alternatywne dla ocenianej chemioterapii (kapecytabiną).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono i włączono do analizy klinicznej:

- 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanej molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (Zagouri 2013) oraz ponadto 1 badanie randomizowane II fazy, które badało skuteczność i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej sunitynibem względem braku dalszego leczenia u chorych na przerzutowego gruczolaka trzustki (Reni 2013). Ponadto opisano również, przedstawione w publikacji Sarris 2013, wyniki badania Richly 2013, które zostały zaprezentowane na corocznym spotkaniu ASCO, które odbyło się w 2013 r. Dotyczą one zastosowania terapii skojarzonej: gemcytabina + sunitynib vs gemcytabina w monoterapii, jako I linii leczenia chorych na zaawansowanego gruczolaka trzustki.

#### Podsumowanie skuteczności klinicznej

##### *Rak gruczołowy trzustki:*

Zgodnie z treścią odnalezionego przeglądu systematycznego Zagouri 2013: SUN w badaniu II fazy wykazał się minimalną aktywnością oraz umiarkowaną toksycznością w II linii leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki. Również zgodnie z wynikami badania II fazy, przedstawionymi na spotkaniu ASCO w 2013 r. (publikacja Sarris 2013) zastosowanie terapii skojarzonej SUNGEM względem GEM w monoterapii wykazało jedynie minimalną skuteczność (brak istotnej statystycznie poprawy PFS oraz OS: mediany dla porównania SUNGEM vs. GEM, wyniosły odpowiednio: 11,6 tyg. vs. 13,3 tyg.,  $p=0,74$  i 30,4 tyg. vs. 36,7 tyg.,  $p=0,44$ ). Natomiast na podstawie badania RCT II fazy, w którym porównywano zastosowanie SUN względem grupy, poddanej jedynie obserwacji, w II linii leczenia przerzutowego raka trzustki. Wykazano w nim, iż: 6 mies. PFS w grupie chorych leczonych SUN osiągnęło 22,2% (95%CI: 6,2-38,2) względem 3,6% (95%CI: 0-10,6) w grupie kontrolnej,  $p<0,01$ , zaś 2-letni OS osiągnęło odpowiednio: 22,9% (95%CI: 5,6-40,0) vs. 7,1% (95%CI: 0-16,8). Ponadto również w grupie chorych leczonych SUN względem grupy kontrolnej wykazano istotnie statystycznie dłuższą medianę PFS, odpowiednio: 3,2 mies. (rozstęp kwartylny: 2,1-5,1) vs. 2,0 mies. (rozstęp kwartylny: 1,8-3,2) – wartość HR= 0,51 (95%CI: 0,29–0,89),  $p<0,01$ . Na podstawie powyższych wyników autorzy badania uznali, iż terapia podtrzymująca sunitynibem, stosowana u chorych na przerzutowego gruczolaka trzustki, jest obiecującą metodą prowadzenia kolejnych linii leczenia u tych pacjentów.

##### *Nowotwór neuroendokryny trzustki:*

Nie odnaleziono żadnych badań, które badały by zastosowane sunitynibu w monoterapii lub jakimkolwiek schemacie chemioterapii w powyższej populacji.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z treścią ChPL Sutent najczęściej występującymi ADR są: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa, zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Ponadto stwierdzono, iż podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Natomiast do najbardziej ciężkich ADR sunitynibu zaliczono: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz mózgowy).

Na podstawie wyników badania Reni 2013, które porównywało chorych zrandomizowanych do grupy leczonej SUN względem grupy pacjentów poddanej jedynie obserwacji, wykazano, iż najczęściej występującymi objawami toksyczności (w dowolnym stopniu nasilenia) są: małopłytkowość, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zmęczenie (po 27%), zespół ręka-stopa (23%), neutropenia (19%) oraz wymioty (15%), zaś w 3-4 stopniu ciężkości były: małopłytkowość, neutropenia oraz zespół ręka-stopa (12%) oraz biegunka (8%).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Sunitynib są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r) .

W ramach programów lekowych ze środków publicznych sunitynib jest finansowany w programach lekowych: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”; „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych w ramach programów lekowych to – bezpłatnie.

### **Analiza ekonomiczna**

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie sunitynibu z jakąkolwiek inną opcją medyczną (odnaleziono 1 badanie jednoramienne, jak również 1 randomizowane badanie II fazy, porównujące sunitynib z brakiem aktywnego leczenia – obserwacją chorych) w leczeniu raków gruczołowych trzustki odstąpiono od wykonania analizy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych odpowiednio kodami ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 i C25.9 oraz C25.9, zgodnymi ze zleceniem Ministra Zdrowia. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania tych substancji czynnych w ich wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. Poniżej przedstawiono podsumowanie treści odnalezionych rekomendacji praktyki klinicznej (zarówno w leczeniu raków gruczołowych trzustki jak również pNET).

Sunitynib jest zalecany, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, do stosowania u chorych z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu, zaś wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu 1. Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9); 2. Irynotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2); 3. Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1) 4. Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9), AOTM-OT-431-2/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 97/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie:  
irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:  
C25.0, C25.2 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną irynotekan, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.*

**Uzasadnienie**

*Umiarkowanej jakości dane kliniczne wskazują na użyteczność irynotekanu w leczeniu nieoperacyjnych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia. Skuteczność irynotekanu wykazano dla schematu wielolekowego FOLFIRINOX podawanego u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki w pierwszej linii leczenia. Zaobserwowano wydłużenie przeżycia całkowitego a także czasu wolnego od progresji choroby.*

*Irynotekan podawany w monoterapii w drugiej linii leczenia, w tym u pacjentów z opornością na gemcytabinę charakteryzuje się niewielką skutecznością kliniczną, nieco lepsze wyniki osiągnięto w przypadku schematu wielolekowego FOLFIRINOX.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- Irynotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Rak gruczołowy trzustki

Kod ICD-10: C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.0 - nowotwór złośliwy trzustki (głowa trzustki), C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), C25.2 – nowotwór złośliwy



trzustki (ogon trzustki), C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych Polskiej Unii Onkologii: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną chemioterapią i radioterapią.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Częstość występowania neuroendokrynnych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Według danych National Cancer Institute, częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000. Przy czym nieczynne hormonalnie guzy trzustki są dominującymi zmianami przy guzach neuroendokrynnych trzustki i mogą stanowić nawet 80% wszystkich pNET.

Guzy neuroendokrynne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowe (ang. insulinoma) – 20-25% i gastrynowe (ang. gastrinoma) – 15%.

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopienia zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości pNET i ryzyka złośliwości, leczenie zależy od średnicy guza. Natomiast podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.



W przypadku pNET istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę, a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Irynotekan (IRI) jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksyloesterazę do SN-38, związku o większej aktywności niż IRI w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i o silniejszym działaniu cytotoksycznym wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez IRI lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących widełki replikacyjne DNA i odpowiedzialnych za cytotoksyczne właściwości leku. Działanie cytotoksyczne IRI i SN-38 jest zależne od czasu i specyficzne dla fazy S. Poza działaniem przeciwnowotworowym, najważniejszym działaniem farmakologicznym IRI jest hamowanie acetylocholinoesterazy.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki (raków gruczołowych) – są gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym. Natomiast w odniesieniu do terapii pNEN, zgodnie z opinią eksperta, nie istnieje świadczenie alternatywne dla ocenianej chemioterapii (kapecytabiną).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono i włączono do analizy klinicznej:

- dla irynotekanu: 3 metaanalizy wyników opublikowanych badań RCT, stosowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (data odcięcia wyszukiwania najnowszego z nich to styczeń 2012) (Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010). Ponadto włączono 4 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do wykonanego przeglądu. Porównują one różne schematy chemioterapii, w której jednym ze stosowanych leków jest irynotekan (w tym schemat FOLFIRINOX) względem gemcytabiny w monoterapii w I linii leczenia nieoperacyjnego raka trzustki (Rocha Lima 2004, Stathopoulos 2006, Conroy 2011, Gourgou-Bourgade 2013). Uwzględniono również 3 badania w których irynotekan był podawany w II linii leczenia zaawansowanego raka trzustki (w 2 z nich irynotekan był stosowany w monoterapii: Takahara 2013, Yi 2009, zaś w 1 w schemacie FOLFIRINOX: Lee 2013). Nie odnaleziono badań w których irynotekan byłby stosowany (w monoterapii lub skojarzeniu) w leczeniu chorych na pNEN;

#### Podsumowanie skuteczności klinicznej

##### *Rak gruczołowy trzustki:*

- I linia leczenia: na podstawie odnalezionych metaanaliz badań RCT (Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010), porównujących skuteczność i bezpieczeństwo gemcytabiny w skojarzeniu z irynotekaniem względem monoterapii GEM, stosowanych w I linii leczenia chorych na miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki, wykazano iż brak jest znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do OS oraz odsetka odpowiedzi na leczenie (RR): w metaanalizie Ciliberto 2013 dla porównania GEMIRI vs. GEM otrzymano następujące wyniki: dla OS – HR=1,01 (95%CI: 0,83; 1,22), p=0,687, zaś dla RR – OR=0,40 (95%CI: 0,14; 1,11), p=0,143. Natomiast w metaanaliza Xie 2010 wykazała również brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla tego porównania dla 6-mies. OS jak również 1 rocznego OS [wartości RR wynosiły odpowiednio: 1,03 (95%CI: 0,86; 1,22, p=0,77) oraz 1,00 (95%CI: 0,91; 1,10, p= 0,97)]. Ponadto odnaleziono również badanie ACCORD 11 (2 publikacje: Conroy 2011 oraz Gourgou-Bourgade 2013), w którym również IRI (w schemacie FOLFIRINOX) był stosowany w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki. Wykazano w nim, iż: stosowanie IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w porównaniu do monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie: dłuższego przeżycia całkowitego [mediana OS wyniosła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a HR= 0,57 (95%CI: 0,45; 0,73), p<0,001], dłuższego czasu

przeżycia wolnego od progresji choroby [mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies., a HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59), p<0,001]; większego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie [odpowiednio ORR: 31,6% vs. 9,4%, p<0,001]; oraz wyższego odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę przebiegu choroby [70,2% vs. 50,9%, p<0,001]. Ponadto w publikacji Gourgou-Bourgade 2013, w którym przedstawiono dane dotyczące jakości życia chorych włączonych do badania ACCORD 11. Wykazano w nim istotną statystycznie poprawę ogólnego stanu zdrowia (ang. global health status, GHS; p<0,001) w grupie chorych, leczonych schematem FOLFIRINOX. Ponadto w obu grupach wykazano znamienne statystycznie poprawę funkcjonowania emocjonalnego (p<0,001) w zakresie: zmniejszenia bólu, bezsenności, braku łaknienia, zaparć. W grupie chorych, otrzymujących terapię FOLFIRINOX, wykazano znamienne wzrost w nasileniu biegunki w ciągu pierwszych 2 mies. leczenia. Jednakże dla tej grupy pacjentów, względem grupy chorych, przyjmujących GEM w monoterapii, zaobserwowano istotnie dłuższy czas do ostatecznego pogorszenia w GHS, funkcjonowaniu fizycznym, pełnieniu ról społecznych, funkcji poznawczej oraz społecznej, a także domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30, dotyczących 6 objawów: zmęczenia, nudności/wymiotów, bólu, duszności, braku apetytu oraz zaparć.

- II linia leczenia: odnaleziono 3 badania jednoramienne, w których IRI był stosowany w monoterapii (Takahara 2013, Yi 2009) lub w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX (Lee 2013) w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki. W badaniu Takahara 2013, w którym IRI był II linią leczenia dla 36%, zaś dla pozostałych chorych co najmniej III linią terapii, mediana OS wyniosła 5,3 mies. (95%CI: 4,5; 6,8), natomiast mediana TTP (czasu do progresji guza): 2,9 (95%CI: 1,8; 3,5). Wartości median OS i TTP otrzymane dla chorych, którzy otrzymywali IRI jako II linię leczenia były większe odpowiednio o: 0,4 mies. i 0,3 mies., zaś u pozostałych pacjentów były one krótsze o kolejno: 0,5 mies. i 0,7 mies. Częściową odpowiedź (PR) uzyskało 2 (3,6%) chorych zaś stabilizację choroby (SD) stwierdzono u 23 (46,3%) chorych. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy stwierdzili, iż ratunkowa chemioterapia z zastosowaniem irynotekanu w monoterapii wykazuje umiarkowaną skuteczność w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem trzustki, opornym na leczenie gemcytabiną oraz S-1. Również autorzy badania Yi 2009, stwierdzili, iż monoterapia IRI wykazuje marginalną skuteczność w leczeniu tych chorych (mediana OS i PFS wyniosła w tym badaniu, odpowiednio: 6,6 (95%CI: 5,8;7,4) i 2,0 (95%CI: 0,7; 3,3), zaś PR wystąpiła u 3 (9%) pacjentów, a SD u 39% chorych). Autorzy badania Lee 2013 stwierdzili również, iż stosowanie schematu FOLFIRINOX w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki wykazuje niewielką aktywność kliniczną. W badaniu tym mediana OS i PFS wyniosła, kolejno: 8,4 mies. (95%CI: 6,5; 10,3) oraz 2,8 mies. (95%CI: 1,5; 4,1), zaś u jednego chorego stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 4 odpowiedź częściową. Ponadto u 5 (27,8%) pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby, jednakże u 8 (44,4%) pozostałych nastąpiła jej progresja.

#### *Nowotwór neuroendokryny trzustki:*

- Nie odnaleziono żadnych badań, które badały by zastosowane IRI w monoterapii lub jakimkolwiek schemacie CTH w powyższej populacji.

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Campto najczęściej występującymi efektami niepożądanymi są: przemijające łysienie, nudności i wymioty, przemijający wzrost (stopnia 1. i 2.) aktywności aminotransferaz (AIAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej lub wzrost stężenia bilirubiny w surowicy, ciężka biegunka oraz neutropenia.

Poniżej wypunktowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AE), raportowane w badaniach klinicznych, włączonych do AKL dla irynotekanu (w podziale na linię i schemat leczenia):

- I linia leczenia, IRI w schemacie FOLFIRINOX (vs. GEM): w badaniu Conroy 2011 wykazano: znamienne statystycznie częstsze występowanie w grupie FOLFIRINOX vs. GEM AEs w 3/4 stopniu ciężkości, takich jak: neutropenia (45,7% vs. 21,0%), gorączka neutropeniczna (5,4% vs. 1,2%) oraz trombocytopenia (9,1% vs. 3,6%), jak również biegunka (12,7% vs. 1,8%) oraz neuropatia czuciowa (9,0% vs. brak AE). Natomiast w grupie GEM znacząco częściej

raportowano przypadki podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT): 7,3% vs. 20,8%.

- I linia leczenia, IRI w schemacie GEMIRI (vs. GEM): w badaniu Rocha Lima 2004 wykazano: zbliżony odsetek występowania dla najczęściej raportowanych ADR, takich jak: nudności (67% vs. 65%), zmęczenie (56% vs. 60%) oraz wymioty (54% vs. 53%). Biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem schematu GEMIRI (wystąpiła u 62% chorych w tej grupie) w porównaniu do grupy leczonej schematem GEM (u 31% chorych) a raportowane działania były w stopniu cięższym niż w grupie GEM. Wszystkie obserwowane hematologiczne działania niepożądane występowały częściej w grupie chorych leczonych GEMIRI względem grupy GEM (neutropenia: 37,6% vs. 32,0, leukopenia: 26,0% vs. 14,8%, małopłytkowość: 19,7% vs. 14,2%, niedokrwistość: 16,2% vs. 13,0%, gorączka neutropeniczna: 3,5% vs. 0%). Również w badaniu Stathopoulos 2006 neutropenia w 3 i 4 stopniu nasilenia występowała częściej w grupie GEMIRI vs. GEM (26,7% vs. 15,7%). Ponadto w grupie GEMIRI względem grupy GEM istotnie statystycznie częściej raportowano trombocytopenię w 3 i 4 stopniu ciężkości (odpowiednio 5,0% vs. 0,0%,  $p=0,028$ ). Natomiast obserwowana toksyczność niehematologiczna była łagodna i występowała u mniej 5% chorych w każdym z badanych ramion badania.
- II linia leczenia, IRI w monoterapii (badanie 1-ramienne): w badaniu Takahara 2013 najczęściej występującym AE w 3-4 stopniu nasilenia była neutropenia (28,6%), leukopenia (19,6%), anemia (12,5%) oraz brak apetytu (10,7%). U żadnego z chorych nie wystąpiła gorączka neutropeniczna lub zgon z powodu toksyczności podawanego leczenia. Również w badaniu Yi 2009 jednym z najczęściej raportowanych AE był brak apetytu (60,6%, w tym 9% w 3-4 stopniu). Innymi najczęstszymi AEs były: nudności i wymioty (63,6%) oraz biegunka (36,4%). Zaobserwowano także neutropenię w 3-4 stopniu nasilenia (6%).
- II linia leczenia, IRI w schemacie FOLFIRINOX (badanie 1-ramienne): W badaniu Lee 2013 najczęściej raportowanymi AE w dowolnym stopniu nasilenia były neutropenia i nudności, zaś u 38,9% chorych te AE wystąpiły w 3-4 stopniu nasilenia. Innymi najczęściej obserwowanymi AE w 3-4 stopniu nasilenia były: brak łaknienia (22,2%), wymioty (16,7%) oraz małopłytkowość (16,7%). Ponadto u 2 chorych wystąpiła gorączka neutropeniczna oraz niedokrwistość w 3-4 stopniu nasilenia.

### **Analiza ekonomiczna**

Dla irynotekanu, stosowanego w schemacie chemioterapii: FOLFIRINOX przedstawiono wyniki analizy kosztów-konsekwencji. W analizie tej zestawiono: konsekwencje kliniczne stosowania analizowanej interwencji w porównaniu do komparatora – monoterapii gemcytabiną – w postaci przeżycia całkowitego (mediany OS), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediany PFS) i odpowiedzi na leczenie (w postaci ORR – odsetka odpowiedzi na leczenie) oraz koszty zastosowania ocenianych interwencji.

W poniższej analizie nie uwzględniono badań RCT III fazy porównujących irynotekany, stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną, względem gemcytabiny w monoterapii. Powyższe jest uzasadnione tym, iż stosowanie tegoż schematu (GEMIRI) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki nie jest rekomendowane przez żadnego z ekspertów, od których Agencja otrzymała stanowiska, oraz nie jest zalecane przez żadne z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej. Ponadto w odnalezionych na potrzeby niniejszego przeglądu badaniach klinicznych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą chorych leczonych schematem GEMIRI, a grupą pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Irynotekany jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach dostępności refundacyjnej w ramach chemioterapii. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych

leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r.).

Irynotekan jest refundowany ze środków publicznych w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii (w kategorii C), zakres rozpoznań wg ICD-10 dla irynotekanu dotyczy ogólnie nowotworów układu pokarmowego, nowotworów układu oddechowego, nowotworów autonomicznego układu nerwowego oraz nowotworów kości i tkanki łącznej.

Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych to – bezpłatnie.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych oraz jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (PTAC 2012) dla stosowania irynotekanu (w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX) w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki u chorych z dobrym stanem sprawności (0-1 w skali ECOG).

Irynotekan stosowany w schemacie chemioterapii: FOLFIRINOX jest rekomendowany, przez wszystkie odnalezione wytyczne, do stosowania u chorych na miejscowo zaawansowanego, bądź przerzutowego raka trzustki. Należy podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi ESMO-ESDO z 2012 r. schemat FOLFIRINOX może być stosowany u chorych  $\leq 75$  r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1 w skali ECOG) oraz poziomem bilirubiny  $\leq 1,5$  GGN (górną granicę normy).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu 1. Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9); 2. Irynotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2); 3. Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1) 4. Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9), AOTM-OT-431-2/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 98/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie:  
kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.1,  
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.1 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną kapecytabinę, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.*

**Uzasadnienie**

*Umiarkowanej jakości dane kliniczne wskazują, że zastosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną względem monoterapii gemcytabiną w leczeniu miejscowo-zaawansowanych lub przerzutowych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści w przeżyciu całkowitym. Ponadto według najnowszych wytycznych NCCN (2014) kapecytabina jest uwzględniana jako element terapii skojarzonej z gemcytabiną w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- Kapecytabina we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.1.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Rak gruczołowy trzustki

Kod ICD-10: C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki).

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków).



W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wielogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych Polskiej Unii Onkologii: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną chemioterapią i radioterapią.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

#### Nowotwory neuroendokryne trzustki

Częstość występowania neuroendokrynych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Według danych National Cancer Institute, częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000. Przy czym nieczynne hormonalnie guzy trzustki są dominującymi zmianami przy guzach neuroendokrynych trzustki i mogą stanowić nawet 80% wszystkich pNET.

Guzy neuroendokryne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowe (ang. insulinoma) – 20-25% i gastrynowe (ang. gastrinoma) – 15%.

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopienia zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości pNET i ryzyka złośliwości, leczenie zależy od średnicy guza. Natomiast podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

W przypadku pNET istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę, a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

#### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kapecytabina (CAP) jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). CAP jest aktywowana

w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych CAP wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki (raków gruczołowych) – są gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym. Natomiast w odniesieniu do terapii pNEN, zgodnie z opinią eksperta, nie istnieje świadczenie alternatywne dla ocenianej chemioterapii (kapecytabiny).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono i włączono do analizy klinicznej:

- 3 metaanalizy wyników opublikowanych badań RCT, stosowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (data odcięcia wyszukiwania najnowszego z nich to styczeń 2012) (Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010). Ponadto włączono 4 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w których kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (głównie gemcytabiną) w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (Cunningham 2009, Herrmann 2007, Bernhard 2008, Boeck 2008). Włączono również 2 badania, w których kapecytabina w skojarzeniu z innymi lekami, była stosowana w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (Berk 2012, Katopodis 2011). Ponadto w AKL uwzględniono również 4 badania (Bajetta 2007, Strosberg 2011, Fine 2013, Saif 2013), w których kapecytabina była stosowana w leczeniu pNEN (były to publikacje wskazane przez jednego z ekspertów klinicznych, zaś 3 z nich zostały również zidentyfikowane w trakcie wykonanego przeglądu literatury). Opisano również publikację Basu 2010 oraz Oberstein 2012, które były niesystematycznymi przeglądami dostępnych badań klinicznych, odnoszących się do terapii NEN (w tym pNEN);

#### Podsumowanie skuteczności klinicznej

##### *Rak gruczołowy trzustki:*

- I linia leczenia: na podstawie odnalezionych metaanaliz badań RCT (Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010), porównujących skuteczność i bezpieczeństwo gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną względem monoterapii GEM, stosowanych w I linii leczenia chorych na miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki, wykazano, iż zastosowania gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną względem monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści w przeżyciu całkowitym oraz ORR. Metaanaliza Xie 2010 wykazała bowiem istotnie statystycznie większą poprawę 6 mies. OS w grupie chorych, leczonych CAPGEM względem grupy pacjentów, otrzymujących GEM [RR= 0,85 (95%CI: 0,73; 0,99, p=0,04)], zaś dla 1-rocznego OS nie osiągnięto znamienności statystycznej [RR=0,94 (95%CI: 0,87; 1,02), p=0,14]. Ponadto w badaniu Cunningham 2009, wykonano metaanalizę, która również wykazała: znamienne statystycznie dłuższy OS, na korzyść CAPGEM względem GEM [HR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,98), p=0,02]. Ponadto odnaleziono również trójramienne badanie Boeck 2008, w którym CAP była stosowana w 2 ramionach: CAPOX i CAPGEM, zaś w trzecim z ramion podawano mGEMOX. Autorzy tegoż badania stwierdzili, iż wszystkie badane schematy charakteryzują się podobną kliniczną efektywnością w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.
- II linia leczenia: Opisano wyniki 2 badań: badanie nRCT retrospektywnego porównującego podawanie kapecytabiny – w schemacie XELOX względem schematu FOLFOX-4 (Berk 2012) oraz 1-ramienne, w którym chorym podawano CTH w schemacie: CAPDOC (Katopodis 2011). W badaniu Berk 2012 dłuższą medianę OS zaobserwowano dla chorych, leczonych FOLFOX-4 względem XELOX [25 tyg. (95%CI: 11,9; 38,1) vs. 21 tyg. (95%CI: 16,9; 25,1)], zaś mediana PFS była jednakowa w obu grupach. PR stwierdzono u odpowiednio: 8 (17%) i 7 (18%) chorych, zaś

SD: 12 (26%) i 16 (41%) pacjentów. W opinii autorów badania schemat chemioterapii XELOX i FOLFOX-4 wykazują zbliżoną skuteczność w leczeniu przerzutowego raka trzustki w II linii leczenia. Natomiast w badaniu Katopodis 2011, autorzy badania stwierdzili, iż skojarzenie DOC z CAP może umożliwiać dobrą kontrolę choroby, co wiąże się z poprawą jakości życia u badanych chorych [mediana OS oraz PFS wynosi odpowiednio: 6,3 mies. (95%CI: 3,38; 9,23) oraz 2,4 mies. (95%CI: 1,6; 3,13)].

#### *Nowotwór neuroendokryny trzustki:*

- Odnalezione 4 badania jednoramienne wykazały, iż stosowanie CAP (w schematach XELOX i CAPTEM) w leczeniu przerzutowego pNEN, wiązało się z: uzyskaniem mediany OS wynoszącej 32 mies. (zakres:1-44) oraz mediany TTP równej 18 mies. (zakres: 1-43) [Bajetta 2007 – CAP stosowana w schemacie XELOX]. Analiza w podgrupach (w podziale na nowotwory o niskim i wysokim stopniu złośliwości) wykazała, iż lepsze przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, osiągnęli chorzy z rakiem o niskim stopniu złośliwości (do którego zalicza się wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny) [mediana OS: 40 mies. (zakres: 3-40+) i 5 mies. (zakres: 1-44+), a mediana TTP: 20 mies. (zakres:3-40) i 4 mies. (zakres: 1-43)]. W badaniu tym nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, a w podgrupie chorych na pNET (n=11) o niskim stopniu złośliwości 3 (27%) chorych osiągnęło PR, zaś 5 (45%) pacjentów miało SD. Natomiast w trzech badaniach, w których kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z temozolomidem (CAPTEM), podano, iż mediana OS wyniosła: 83 mies. (zakres: 18,5-140) (badanie Fine 2013), zaś 2-letnie OS osiągnęło 92% (95%CI: 72; 98) chorych z badania Strosberg 2011. Mediana PFS w tych badaniach wynosiła od: 12 do 18 mies. W badaniu Strosberg 2011 u żadnego z chorych na pNET nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, zaś częściową odpowiedź zaobserwowano u 70% chorych, a stabilizację choroby u 27% pacjentów.

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z ChPL Xeloda najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi są: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość. Ponadto po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki: zaburzeń oka, zaburzeń serca, skurczu naczyń; zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (niewydolności wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby); zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka – bardzo rzadko obserwowane), zaburzeń nerek i dróg moczowych (ostra niewydolność nerek).

Poniżej wypunktowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AE), raportowane w badaniach klinicznych, włączonych do AKL dla kapecytabiny (w podziale na wskazanie, linię i schemat leczenia):

- Rak gruczołowy trzustki, I linia leczenia, CAP w schemacie CAPGEM (oraz CAPOX): na podstawie badań Cunningham 2009 oraz Herrmann 2007: wykazano iż w grupie CAPGEM (względem grupy chorych leczonych GEM) zaobserwowano więcej przypadków neutropenii, co nie wiązało się jednak z większą liczbą przypadków gorączki neutropenicznej. Ponadto stwierdzono, iż dołączenie CAP do GEM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa (ang. Hand-foot syndrome, HFS), jednakże jedynie u 4% rozwinął się HFS w 3/4 stopniu ciężkości. Natomiast w trójramiennym badaniu RCT Boeck 2008, porównującym zastosowanie 3 schematów CTH (CAPOX, CAPGEM, mGEMOX) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki wykazano, iż hematologiczne objawy toksyczności w 3/4 stopniu obserwowano częściej w 2 ramionach badania, w których stosowano CTH zawierającą GEM (przewaga schematu CAPOX względem pozostałych była istotna statystycznie), natomiast toksyczność niehematologiczna w 3/4 stopniu nasilenia wystąpiła u mniej niż 15% pacjentów w każdej z grup. Neuropatia obwodowa występowała częściej w grupie chorych leczonych schematami zawierającymi oksaliplatinę (CAPOX i mGEMOX).



- Rak gruczołowy trzustki, II linia leczenia, CAP w schemacie XELOX (vs. FOLFOX-4): w badaniu Berk 2012, wykazano, iż 2 badane schematy CTH (XELOX i FOLFOX-4) charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w 3-4 stopniu nasilenia w grupie chorych leczonych schematem XELOX była neutropenia (22%), zaś w grupie FOLFOX-4 – małopłytkowość (10%).
- Rak gruczołowy trzustki, II linia leczenia, CAP w schemacie CAPDOC (badanie 1-ramienne): zgodnie z wynikami badania Katopodis 2011, leczenie schematem CAPDOC wiązało się z występowaniem: niedokrwistości (83,9%), zmęczenia (45,2%), neutropenii (38,7%) oraz małopłytkowości (29,0%) i biegunki (22,6%). Ponadto u 32,2% chorych wystąpiła neutropenia w 3-4 stopniu, zaś u jednego chorego wystąpiła gorączka neutropeniczna. Większość z obserwowanych niehematologicznych AE miała łagodne nasilenie.
- NEN (w tym pNEN), I linia CTH, CAP w schemacie XELOX: w badaniu Bajetta 2007 najczęściej występowały następujące AEs w I-II stopniu nasilenia (na 40 chorych): nudności i wymioty (12,5%), astenia (12,5%), parestezje (12,5%), małopłytkowość (10%), zespół ręka-stopa (5%), zapalenie błony śluzowej (5%). Ponadto u 7,5% chorych zaobserwowano astenię w III stopniu nasilenia oraz zaraportowano 1 przypadek biegunki w IV stopniu ciężkości.
- pNEN, I linia leczenia CTH, CAP w schemacie CAPTEM: we włączonych badaniach najczęściej obserwowano:
  - badanie Strosberg 2011 (N=30):
    - AE w 1-2 stopniu ciężkości: małopłytkowość (23,3%), zespół ręka-stopa (23,3%), nudności (16,7%), anemia (10,0%);
    - AE w 3-4 stopniu ciężkości: anemia, małopłytkowość, zmęczenie i podwyższony poziom AST (3,0%);
  - badanie Fine 2013 (N=18):
    - AE w 1-2 stopniu ciężkości: limfopenia (50%), neutropenia (44%), zespół ręka-stopa w 2 stopniu (5,5%);
    - AE w 3-4 stopniu ciężkości: małopłytkowość w 3 stopniu (11%), brak AE w 4 stopniu;
  - badanie Saif 2013 (N=7):
    - AE w 1-2 stopniu ciężkości: neutropenia, zmęczenie, zespół ręka stopa.
    - AE w 3-4 stopniu ciężkości: małopłytkowość w 3 stopniu oraz zmęczenie w 3 stopniu po 1 przypadku, brak AE w 4 stopniu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Kapecytabina jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach dostępności refundacyjnej w ramach chemioterapii lub w programach lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r).

W ramach programów lekowych ze środków publicznych kapecytabiną finansowana jest w programie lekowym (kategoria - B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) „Leczenie raka piersi (C50)”.

Kapecytabina poza refundacją w ramach programu lekowego, finansowana jest także w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznań wg ICD-10 dotyczy nowotworów żołądka, nowotworów jelita grubego oraz nowotworów sutka.

Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych to – bezpłatnie.

### **Analiza ekonomiczna**

Ze względu na brak badań porównawczych w przypadku analizowania zastosowania kapecytabiny w leczeniu pNEN (odnaleziono jedynie 4 badania jednoramienne), odstąpiono od wykonania analizy. Brak możliwości porównania kapecytabiny z innymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu pNEN, został również podkreślony przez eksperta klinicznego w nadesłanym do Agencji stanowisku.

Dla kapecytabiny podawanej w skojarzeniu z gemcytabiną, przedstawiono wyniki analizy kosztów-konsekwencji. W analizie tej zestawiono: konsekwencje kliniczne stosowania analizowanych interwencji w porównaniu do komparatora – monoterapii gemcytabiną – w postaci przeżycia całkowitego (mediany OS), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediany PFS) i odpowiedzi na leczenie (w postaci ORR – odsetka odpowiedzi na leczenie) oraz koszty zastosowania ocenianych interwencji.

Na podstawie danych, przedstawionych w 2 badaniach, w których porównywano stosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną z monoterapią gemcytabiną, oszacowano, iż leczenie schematem CAPGEM wiąże się z wyższymi kosztami, niżeli podawanie gemcytabiny w monoterapii. W badaniu Cunningham 2009 oszacowany (przy założeniu podania leków w hospitalizacji) koszt leczenia CAPGEM wyniósł 20 162,14 zł, względem kosztu równego 8 232,72 zł, związanego z podawaniem gemcytabiny w monoterapii, przy czym wykazano w nim znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do mediany PFS oraz odsetka całkowitych odpowiedzi, na korzyść schematu CAPG vs. GEM. W badaniu Herrmann 2007 nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla żadnego z wymienionych punktów końcowych, zaś oszacowany koszt stosowanie schematu dwulekowego (CAPGEM) wyniósł: 13 195,88 zł vs. 8 289,26 zł dla monoterapii GEM. Istotnym jest jednakże fakt, iż przedstawione powyżej wyniki analizy są obarczone wieloma ograniczeniami

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedną pozytywną (NCCN 2014) rekomendację kliniczną dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu raka trzustki. Jednakże odnaleziono również negatywną rekomendację kliniczną (ESMO-ESDO 2012) dla jej zastosowaniu w tym wskazaniu, z uwagi na sprzeczne wyniki badań dotyczących zastosowania terapii skojarzonej gemcytabiną z kapecytabiną u chorych na przerzutowego raka trzustki. Stwierdzenie to zostało również zawarte w wytycznych PUO z 2011 r. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dla kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasiński

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu 1. Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9); 2. Irinotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2); 3. Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1) 4. Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9), AOTM-OT-431-2/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 99/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalny niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalny niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się też eksperci. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca.

Tryb zlecenia: art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych: dymu tytoniowego, azbestu oraz karcynogenów przemysłowych.

W praktyce klinicznej nie stosuje się podziału dotyczącego umiejscowienia zmian w obrębie płuca. W związku z powyższym do wskazania nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca



granice oskrzela i płuca odnoszą się odpowiednio wszystkie informacje dotyczące ogólnie pojęcia rak płuca.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Chlorowodorek doksorubicyny (Myocet) może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Farmakokinetyka całkowitej doksorubicyny w osoczu u pacjentów otrzymujących Myocet wykazuje duży stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Ogólnie jednak stężenie całkowitej doksorubicyny w osoczu jest znacząco większe w przypadku stosowania produktu Myocet niż w przypadku stosowania konwencjonalnej doksorubicyny.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących metod leczenia nowotworu złośliwego – zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8 wg klasyfikacji ICD-10). Rodzaj leczenia zależy bowiem od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania choroby, nie zaś od lokalizacji nowotworu.

Ze względu na fakt stosowania w ramach chemioterapii niestandardowej (a więc wówczas gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu) oraz rodzaj wskazania (wskazanie określone lokalizacją guza – zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, a nie typem histologicznym) niemożliwe jest jednoznaczne wskazanie komparatora dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu C34.8.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych w zakresie wykorzystania NPLD w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library. W strategiach wyszukiwania uwzględniono rodzaj interwencji oraz jednostkę chorobową (nie zawężając rozpoznania do zmian przekraczających granice oskrzela i płuca), nie zastosowano ograniczeń co do komparatorów, punktów końcowych ani rodzaju dowodów naukowych.

Nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do najczęściej obserwowanych, poważnych działań niepożądanych w stopniu  $\geq 3$ , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu wg ChPL produktu leczniczego Myocet należą: gorączka neutropeniczna, zakażenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, anoreksja, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunka.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpatrywanym wskazaniu w porównaniu z aktywnym komparatorem) przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie jest możliwe. Ponadto, biorąc pod uwagę niedookreślony charakter ocenianego wskazania (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) oraz fakt, że w raku płuca sposób leczenia uzależniony jest ściśle od typu histologicznego nowotworu, niemożliwe jest nawet jednoznaczne wskazanie komparatora dla ocenianej substancji w omawianym rozpoznaniu. Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

Obok braku danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych, brak również danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji. Wg danych NFZ, udostępnionych w piśmie z dnia 26 lutego 2014 r., znak NFZ/DGL/2014/073/0054/W/05489/TC, wartość jednej zgody udzielonej w 2013 r. na leczenie jednego pacjenta doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu C34.8 wynosiła 10 701,6 zł; wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to 240 mg, a więc wyliczana wartość

jednostki substancji czynnej ze zgód to 44,59 zł. Zastrzeżono przy tym, że struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej. Dane przekazywane w rejestrze zgód na chemioterapię niestandardową nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku i w związku z tym średnia cena za jednostkę substancji czynnej w chemioterapii niestandardowej musi być wielkością wyliczaną.

Brak jest danych odnośnie długości wnioskowanego leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia, czy pozycja „wartość zgód” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na długość ich trwania.

W ocenianym wskazaniu nie jest również znane dawkowanie rozpatrywanej substancji ani schemat jej podawania (eksperci kliniczni, do których zwrócono się z prośbą o opinię, nie wypowiedzieli się w tej materii, ponieważ uznają, że stosowanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu jest nieuzasadnione). We wskazaniu rejestracyjnym dokсорubicyna liposomalna niepegylowana stosowana jest w dawce 60–75 mg/m<sup>2</sup> p.c. dożylnie raz na trzy tygodnie, ale jest to dawka określona w przypadku skojarzonego leczenia dokсорubicyną z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> p.c.

Obecnie dokсорubicyna liposomalna niepegylowana jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), cena hurtowa brutto produktu leczniczego Myocet (dokсорubicyna liposomalna niepegylowana), proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559, wynosi 4 512,19 zł (45,12 zł za 1 mg bez RSS). Produkt leczniczy jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum) a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego dokсорubicynę liposomalną niepegylowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), dokсорubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

NPLD dla pacjentów z rozpoznaniem C34.8 jest natomiast finansowana wyłącznie w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W latach 2010 – 2013 (III kwartał) wydano łącznie jedną zgodę na leczenie dokсорubicyną liposomalną niepegylowaną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Koszt leczenia NPLD w tym wskazaniu wyniósł 10 701,60 PLN,

wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to [REDAKTOWANE], a więc wyliczana wartość jednej jednostki substancji czynnej ze zgód to [REDAKTOWANE].

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia NSCLC lub SCLC nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

Część odnalezionych rekomendacji uwzględnia konwencjonalną doksorubicynę, głównie jako składową schematów terapeutycznych w leczeniu SCLC [w jednym spośród siedmiu dokumentów zawierających opis postępowania w nowotworach drobnokomórkowych (CCA 2013) DXR jest rekomendowana jako jedna ze składowych schematu CAV, wykorzystywanego w leczeniu II linii zaawansowanych postaci SCLC. Dodatkowo, cztery organizacje (PUO 2013, ESMO 2013\_2, NHMRC 2004, SIGN 2014) wymieniają DXR jako możliwą opcję terapeutyczną w zaawansowanych stadiach choroby. Substancja ta nie jest jednak uwzględniona w zalecanych opcjach terapeutycznych. Dwie z rekomendacji dotyczących leczenia SCLC nie zawierają odniesień do możliwości zastosowania DXR w omawianym typie histologicznym.]. Wytyczne sugerują jednak, że w aktualnej praktyce klinicznej coraz rzadziej stosuje się schematy oparte na antracyklinach.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy: Myocet) w rozpoznaniu C34.8.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-3/2014, Doksorubicyna liposomalna niepegylowana we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8), 19 marca 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: TEVA Pharma B.V.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane przekazane przez NFZ dotyczące wyciecznej wartości jednostki substancji czynnej stosowanej w chemioterapii niestandardowej dla leku podmiotu odpowiedzialnego: TEVA Pharma B.V.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** TEVA Pharma B.V.





Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 100/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 (Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy)) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego gemcytabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Rak brodawki Vatera jest rzadko występującym nowotworem i nie ma badań gemcytabiny w tak ograniczonej populacji. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia gemcytabiną nowotworów dróg żółciowych oraz 1 rekomendację refundacyjną dla gemcytabiny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera, zalecającą finansowanie gemcytabiny w ocenianym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 - Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Nowotwory złośliwe dróg żółciowych (ang. cholangiocarcinoma, CCC) dotyczą najczęściej komórek nabłonkowych, wywodzącymi się z cholangiocytołów – komórek tworzących ścianę przewodów żółciowych. Inne rodzaje złośliwych nowotworów dróg żółciowych należą do rzadkości. Są to np.



mięsaki (sarcoma) lub chłoniaki (lymphoma) najczęściej występujące u osób z AIDS, albo mięsaki prążkowanokomórkowe (rhabdomyosarcoma) spotykane u dzieci. Rak dróg żółciowych może powstawać w wewnątrzwątrobowych odcinkach dróg żółciowych, czyli w kanalikach i przewodnikach żółciowych, oraz w prawym i lewym przewodzie wątrobowym. Może również występować w każdym odcinku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych – od połączenia we wnęce wątroby prawego i lewego przewodu wątrobowego w przewod wątrobowy wspólny, aż do brodawki Vatera, czyli ujścia dróg żółciowych w dwunastnicy. Nowotwory złośliwe brodawki większej dwunastnicy (Vatera) są heterogenną grupą, rozrastająca się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmują okolicę okołobrodawkową.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych jedyną interwencją, która ma potwierdzenie w badaniach naukowych, jest schemat leczenia cisplatyną i gemcytabiną.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej można zauważyć, iż autorzy publikacji pozytywnie oceniają terapię gemcytabiną w przypadku leczenia raka brodawki Vatera. Należy natomiast mieć na uwadze fakt, iż wyniki oceniające skuteczność gemcytabiny przedstawione w obu badaniach randomizowanych (Neoptolemos 2012, Valle 2010) są nieistotne statystycznie. Autorzy badań sugerują również przeprowadzenie dalszych badań dotyczących skuteczności.

W kwestii bezpieczeństwa stosowanie gemcytabiny związane jest z występowaniem działań niepożądanych, wśród których bardzo częste ( $\geq 10\%$ ) są: leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia, wymioty, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej, wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem, łysienie, krwimocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne, obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia). Często obserwowano ( $< 10\%$  i  $\geq 1\%$ ) bóle pleców i mięśni, świąd, potliwość, zwiększenie stężenia bilirubiny, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, gorączkę neutropeniczną, brak łaknienia, bóle głowy, bezsenność, biegunkę, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, senność, gorączkę, osłabienie i dreszcze. Bardzo rzadko ( $< 5\%$ ) podczas stosowania gemcytabiny występują: trombocytoza, reakcja rzekomoanafilaktyczna, zawał mięśnia sercowego, niedociśnienie tętnicze krwi, śródmiąższowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego, zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT), owrzodzenie, tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń, złuszczenie naskórka, ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Z uwagi na ograniczone możliwości przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji. W badaniu Neoptolemos 2012 dostępnym wskaźnikiem było przeżycie ogółem (OS). W badaniu Valle 2010 dostępnym wskaźnikiem był hazard względny (HR). W obu badaniach wyniki były nieistotne statystycznie. Skuteczność gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera w badaniu Neoptolemos 2012 na podstawie wskaźnika OS wyniosła 70,7 (45,3;  $\infty$ ). W przypadku badania Valle

2010 skuteczność gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera na podstawie wskaźnika HR wyniosła 0,62 (0,21; 1,82).

W 2012 r. NFZ wydał 2 zgody na finansowanie gemcytabiny we wnioskowanym wskazaniu na kwotę 2 340 PLN. W 2013 r. wydano 6 zgód na łączną kwotę 6 397,03 PLN.

Z uwagi na fakt, iż gemcytabina jest już dostępna na wykazach refundacyjnych, wydaje się, że jej cena w chemoterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (zgodnie z pismem Prezesa AOTM z dnia 7.03.2014 r., znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów dróg żółciowych w tym nowotworów złośliwych brodawki większej dwunastnicy Vatera. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz British Society of Gastroenterology rekomendują zastosowanie gemcytabiny i gemcytabiny + cisplatyny jako opcji uzupełniającego oraz paliatywnego leczenia nowotworów złośliwych brodawki większej dwunastnicy Vatera.

W publikacjach NCCN oraz ESMO autorzy odnoszą się do schematu leczenia nowotworów dróg żółciowych, w przypadku których rekomendowana jest kombinacja gemcytabiny i cisplatyny.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dla gemcytabiny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera, zalecającą finansowanie gemcytabiny w ocenianym wskazaniu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: kody ICD-10:C24.1, AOTM-DS-431-4/2014, 20.03. 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 101/2014 z dnia 24 marca 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:  
C17.2, C20, C21.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia  
w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Ewerolimus powinien być stosowany jedynie w guzach o utkaniu neuroendokrynnym.*

*Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną ewerolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.*

#### **Uzasadnienie**

*Odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania ewerolimusu dotyczące jednak szerszego niż przedmiotowe wskazanie. Są to wytyczne polskie PSGN 2013, dopuszczające możliwość stosowania ewerolimusu w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego oraz wytyczne NANETS 2010 (USA), zgodnie z którymi ewerolimus można rozważyć u pacjentów z nowotworem złośliwym jelita krętego, u których wykorzystano już inne opcje terapii.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, polegającego na podaniu ewerolimusu w następujących wskazaniach:

- nowotwór złośliwy jelita krętego (ICD-10: C17.2);
- nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD-10: C20);
- nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0).

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

#### **Problem zdrowotny**

Nowotwory złośliwe jelita krętego (ICD-10: C17.2)



Raki jelita cienkiego długo przebiegają bezobjawowo, dlatego we wczesnych stadiach rozpoznaje się je przypadkowo. Objawy przez długi czas są niespecyficzne, co powoduje opóźnienie postawienia prawidłowej diagnozy o 6–8 miesięcy. Nowotwory jelita cienkiego często powodują zwężenie światła jelita, a także wgłobienie i niedrożność, rzadziej — napadowe (poposiłkowe) bóle brzucha oraz jawne lub utajone krwawienia do przewodu pokarmowego. U części chorych występuje utrata masy ciała, a w badaniu przedmiotowym wyczuwa się ruchomy guz w jamie brzusznej. W 2011 roku wg KRN w Polsce to rozpoznanie dotyczyło 128 mężczyzn i 124 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,5 i 0,3/100 tys./rok).

#### Nowotwory złośliwe odbytnicy (ICD-10: C20)

to raki jelita grubego będący w większości przypadków gruczolakorakiem zbudowanym ze struktur cewkowych. Nowotwory odbytnicy stanowią 30-50% raków jelita grubego. Raka odbytnicy rozpoznano w 2011 roku wg KRN w Polsce u 5708 osób (3461 mężczyzn i 2247 kobiet), odnotowując z tego powodu 3117 zgonów (1842 mężczyzn i 1275 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8/100 tys./rok u mężczyzn i 5,6/100 tys./rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 6,1 i 2,7. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Ponadto w zależności od umiejscowienia nowotworu w obrazie klinicznym dominują: krwawienia (utajone i jawne), bóle brzucha, zmiana rytmu wypróżnień, chudnięcie, niedokrwistość, wzdęcia brzucha, gorączka, niedrożność.

#### Nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0)

Nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0) nie obejmuje: brzegu odbytu (C43.5, C44.5), skóry odbytu (C43.5, C44.5) oraz skóry okolicy odbytu (C43.5, C44.5). Rak kanału odbytu występuje rzadko. W 2011 roku w Polsce wg KRN odnotowano 200 zachorowań, odnotowując z tego powodu 269 zgonów (143 mężczyzn i 126 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 0,2/100 tys./rok u mężczyzn i 0,4/100 tys./rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 0,5 i 0,3. Najczęściej występującym objawem są krwawienia z odbytu. W dalszej kolejności występują bóle i widoczny lub wyczuwalny guz w okolicy odbytu bądź pachwiny, a o dużym zaawansowaniu świadczą: ból w okolicy miednicy, objawy częściowej niedrożności, przetoka odbytniczo-pochwowa, zajęcie dołu kulszowo-odbytniczego i przetoki do skóry pośladka. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (pachwinowych i miednicy) występują u około 30% chorych. Synchroniczne przerzuty odległe stwierdza się bardzo rzadko. W pierwszym okresie choroby częste jest nieprawidłowe rozpoznanie.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opisanych metod leczenia, polskich wytycznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ewerolimusu:

- we wskazaniu: nowotwory złośliwe jelita krętego technologiami alternatywnymi są doksorubicyna i mitomycyna oraz 5-fluorouracyl/leukoworyna i leukoworyna/fluorouracyl/oksalipłaty;
- we wskazaniu nowotwory złośliwe odbytnicy technologiami alternatywnymi są kapecytabina i fluorouracyl, zaś zdaniem eksperta chemioterapia i leczenie celowane oraz radioterapia;
- we wskazaniu nowotwory złośliwe odbytu, umiejscowienie nieokreślone technologiami alternatywnymi są fluorouracyl i mitomycyna oraz radiochemioterapia.

Wszystkie technologie alternatywne są finansowane w ramach chemioterapii i dostępne dla pacjenta bezpłatnie.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznego ani badań pierwotnych dla przedmiotowego wskazania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty. Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

### **Analiza ekonomiczna**

Ze względu na brak danych dot. wielkości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych pomiędzy ewerolimusem i potencjalnym komparatorem niemożliwe jest obliczenie wskaźnika ICER/ICUR dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0. Z uwagi na niemożność określenia komparatora wykonanie analizy minimalizacji kosztów również jest niemożliwe. Natomiast przyjęcie *a priori* dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe.

Na podstawie wyników AKL oraz zgodnie z wytycznymi Prezesa AOTM (pismo znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014 z dnia 07-03-2014 r.), a także ze względu na fakt, iż ostatecznie nie włączono żadnego badania RCT (brak wyodrębnienia populacji z umiejscowieniem nowotworu zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ), zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie kosztów, jakie ponosi płatnik publiczny na finansowanie ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

W związku z tym, że ewerolimus jest już dostępny na wykazach refundacyjnych, wydaje się, że jego cena w chemioterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (zgodnie z pismem z dnia 07.03.2014 r. znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wg danych przekazanych przez NFZ: w 2013 r. uzyskano 6 zgód na refundację ewerolimusu na łączną wartość 256 930,9 zł. W 2012 r. ewerolimus nie był finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Według odnalezionych wytycznych leczenie nowotworów jelita krętego polega głównie na radykalnej resekcji. W przypadku przerzutowego raka jelita cienkiego można rozważyć zastosowanie chemioterapii FU+MIT C+DOX (fluorouracyl+mitomycyna + dokosorubicyna). W przypadku nowotworów neuroendokrynych jelita krętego dostępne dowody naukowe są niewystarczające do zalecenia terapii adjuwantowej po całkowitej resekcji choroby. Ewerolimus może być rozważany u pacjentów, u których wykorzystano już inne opcje terapii.

W leczeniu nowotworów odbytnicy standardową procedurą chirurgiczną jest całkowite wycięcie mezorektum. Pacjenci z wysokim ryzykiem powinni otrzymać chemoradioterapię przed resekcją, opartą na 5-FU, KPC (kapecytabina) lub FLU (ewentualnie leukoworynie i oksalipłaty). Terapia

adjuwantowa po przedoperacyjnej chemoradioterapii i wycięciu mezorektum posiada niewystarczające dowody skuteczności. Jeżeli pacjent nie otrzymał przedoperacyjnej chemoradioterapii, należy rozważyć adjuwantową chemoradioterapię (opartą na 5-FU lub KPC).

W leczeniu nowotworów kanału odbytu zalecana jest chemoradioterapia. Optymalny schemat to 5-FU + MIT C podawany jednocześnie z radioterapią. W przypadku progresji choroby lub braku odpowiedzi na leczenie zalecana jest resekcja brzuszno-kroczoowa. W leczeniu paliatywnym zaleca się chemioterapię opartą na CIS (cis platyna) i 5-FU (5-fluorouracyl).

W leczeniu nowotworów brzoju odbytu zalecane jest leczenie chirurgicznie. Radiacja połączona z chemioterapią także stanowi opcję terapeutyczną, aczkolwiek mniej skuteczną niż resekcja. Większe guzy zwykle powinny być leczone radiacją węzłów chłonnych pachwinowych i radiacją/resekcją guza. Guzy T3 i T4 wymagają radiacji węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy skojarzonej z chemioterapią 5-FU + MIT C (lub CIS). Niepowodzenie chemioterapii jest wskazaniem do zastosowania resekcji brzuszno-kroczoowej.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ewerolimusu w ocenianych wskazaniach.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0, nr AOTM-DS-431-3/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 102/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 [Nowotwory złośliwe - Szyjna część przetyku] realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego docetaxel, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Docetaxel jest lekiem przeciwnowotworowym. Brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie docetakselu we wspomnianym wskazaniu, natomiast odnalezione badania (II fazy) są heterogeniczne i prezentują rozbieżne wyniki, co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii. Jednak część publikacji wykazuje, że docetaxel istotnie wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia, co ma znaczenie w terapii paliatywnej. Wyniki przeprowadzonych analiz farmakoekonomicznych wskazują, że lek jest kosztowo efektywny.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie docetakselu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 (Nowotwory złośliwe - Szyjna część przetyku).

**Problem zdrowotny**

Rak przetyku to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przetyk. Najczęstszą jego postacią jest rak płaskonabłonkowy występujący w około 90% przypadków, pozostałe 10% stanowi rak gruczolowy (z komórek pełniących funkcję gruczolową, wydzielniczą)





powstający głównie w dolnym odcinku przełyku i mający odmienną charakterystykę kliniczną i epidemiologiczną. Ze względu na umiejscowienie anatomiczne, nowotwory przełyku dzieli się na te dotyczące części szyjnej, piersiowej i brzusznej.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione rekomendacje i piśmiennictwo wskazują, że w leczeniu nowotworów złośliwych przełyku stosuje się radiochemioterapię neoadjuwantową, stosowaną przed operacją, lub samą radiochemioterapię u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Wykorzystywanymi w chemioterapii substancjami są: 5-fluorouracyl i cisplatyna. Zdaniem eksperta klinicznego komparatorem w tym wskazaniu może być tylko leczenie wspomagające.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu włączono 3 badania kliniczne dotyczące ocenianego wskazania (Zhao 2012, Ruhstaller 2010, Chiarion-Sileni 2007) oraz badanie Li 2010 (w publikacji nie wskazano metodologii badania).

Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie docetakselu we wspomnianym wskazaniu, natomiast odnalezione badania (II fazy) są heterogeniczne i prezentują rozbieżne wyniki, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii.

W badaniu Zhao 2012, mającym na celu ocenę i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch schematów chemioterapii (PF: cisplatyna + 5-fluorouracyl + radioterapia oraz DP: cisplatyna + docetaksel + radioterapia) u pacjentów z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, umiejscowienie nowotworu w szyjnej części przełyku prezentowało 7 pacjentów (15,6%) w grupie DF oraz 6 (13,3%) w grupie DP. Wyników nie analizowano pod względem pierwotnego umiejscowienia nowotworu.

Więcej pacjentów z grupy DP w porównaniu do PF osiągnęło odpowiedź pełną i częściową (18 vs 13 i 15 vs 11, odpowiednio). Pacjenci z grupy DP wykazali znacznie wyższy ogólny wskaźnik odpowiedzi niż u pacjentów z grupy PF (73,3 vs 53,3%,  $p < 0.05$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami DP i PF w medianie czasu do odpowiedzi i medianie czasu trwania odpowiedzi.

Mediana całkowitego czasu przeżycia dla pacjentów z grupy PF to 22,3 miesiące (95CI, 12.4-66.2 miesiące), a mediana całkowitego czasu przeżycia dla pacjentów z grupy DP jest 43,2 miesiące (95CI, 10.3-68.4 miesiące). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosi 14,0 miesiące (95CI, 10.2-65.3 miesiące) u pacjentów z grupy PF i 25,3 miesiące (95CI, 14-65.3 miesiące) u pacjentów z grupy DP. Nie było statystycznie istotnej różnicy w częstości nawrotów między grupą PF i grupą DP (75,6% vs 71,2%, odpowiednio).

Do badania Ruhstaller 2010 włączono 21 pacjentów, z czego 3 (14%) miało guza w szyjnej części przełyku (T4 w 1). Predefiniowany punkt końcowy (histologicznie potwierdzona kontrola lokalna 6 miesięcy po zakończeniu CRT) uzyskano u 4 chorych (19%) w oparciu o ITT. W związku z tym badanie zostało zamknięte przedwcześnie, ponieważ przy odsetku odpowiedzi niższym niż 30% leczenie uznano za klinicznie nieskuteczne. W sumie 5 z 21 pacjentów (24%) pozostaje wolnych od miejscowej i układowej wznowy 6 miesięcy po zakończeniu CRT. Trzech pacjentów zmarło. U pozostałych 12 pacjentów po zakończeniu CRT 9 (43%) wykazano progresję miejscową i 3 (19%) progresję systemową i lokalną.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 33,7 miesiąca (95% przedział ufności (CI) 29.4-38.2 miesiące), po tym czasie 6 (29%) pacjentów pozostało przy życiu. Odnotowano 12 (57%) zgonów związanych z postępującą chorobą i 3 (14%) z przyczyn nie związanych z chorobą. Mediana czasu przeżycia

całkowitego (OS) wynosiła 15,8 miesiący (95% CI 12.3-25.6 miesiący). Odsetki jednorocznego, dwu- i trzyletniego czasu przeżycia wynosiły 71%, 38% i 29%, odpowiednio. Żaden z 3 pacjentów z nowotworami przełyku w części szyjnej nie był w grupie długoterminowych ocalałych.

W badaniu przeprowadzono ocenę jakości życia. Klincycznie znaczącą poprawę zaobserwowano w zaburzeniach połykania (średnia zmiana -11 punktów) i problemach z jedzeniem (mediana zmiany -8,3) od początku badania do zakończenia chemioterapii indukcyjnej. Te średnie wyniki pozostały niskie, aż do 6-miesięcznej obserwacji (follow-up), a następnie wyniki zarówno dla dysfagii i problemów z jedzeniem pogorszyły się do 12-miesięcznej obserwacji. Mediana wyników dla dobrego samopoczucia fizycznego pozostawała w najwyższym kwartylu w całym okresie obserwacji, co stanowi raczej dobre ogólne fizyczne samopoczucie podczas leczenia i przez okres do 9 miesięcy po leczeniu, następnie odnotowano niewielki spadek, aż do 12-miesięcznej obserwacji. Klincycznie znaczącą poprawę radzenia sobie z wysiłkiem obserwowano podczas leczenia (mediana zmiany +19), a wynik utrzymywał się na tym poziomie przez 9 miesięcy po zakończeniu leczenia.

W badaniu Chiarion-Sileni 2007 tylko 4 z 37 włączonych pacjentów miało nowotwór zlokalizowany w części szyjnej przełyku, a 6 miało więcej niż jedną lokalizację nowotworu. Trzydzieści jeden z 37 pacjentów włączonych do badania zakończyło planowaną chemioterapię i 30 wypełniło radiochemioterapię. Po zakończeniu chemioterapii, 49% (95% CI: 32.2-66.2) miała skuteczność kliniczną na bazie analizy ITT. Sześciu pacjentów (16%) wykazało CR z negatywną biopsją, 12 (32%) uzyskało PR, 7 pacjentów (19%) pozostało stabilnych, 8 (22%) miało chorobę postępującą (PD), a 4 (11%) zmarło.

Mediana czasu przeżycia wynosiła 10,8 miesiąca (95% CI: 8,1-12,4), natomiast 1- i 2-letnie przeżycia wyniosły 35,1% (95% CI: 20,4-50,2) i 18,9% (95% CI: 8,3-32,8), odpowiednio. Na dzień publikacji, czterech pacjentów (11%) pozostało przy życiu i wolnych od choroby, przy minimalnej obserwacji 50 miesięcy. Piętnastu z 18 pacjentów wykazujących odpowiedź doznało postępu lub nawrotu choroby. Mediana czasu do progresji wynosiła 9,8 miesiąca (95% CI: 8,5 - 16,0), a 1- i 2-letnie przeżycie wolne od progresji uzyskało 38,9% (95% CI: 17,5 - 60,0) i 22,2% (95% CI: 6,9 - 42,9) chorych. Mediana przeżycia chorych reagujących na leczenie DCF wynosiła 14,7 miesiąca (95% CI: 11 - 24,7) vs 6,6 miesiący (95% CI: 3,9 - 9,8) w grupie nie wykazującej odpowiedzi.

Do badania Li 2010 włączono 59 pacjentów, z czego nowotwór w szyjnej części przełyku miało 11 pacjentów. Całkowity odsetek odpowiedzi (RR) wyniósł na 59 badanych 98,3%, z czego kompletnych odpowiedzi było 42 (71,2%) i 16 odpowiedzi częściowych. Jeden pacjent miał chorobę stabilną (SD). Na moment pisania artykułu 20 pacjentów miało progresję miejscową.

Po medianie czasu obserwacji dla pacjentów żyjących równej 18 miesięcy (zakres: 4-53 miesiący), 32 pacjentów zmarło, 15 wykazało miejscową progresję nowotworu, 16 miało odległe przerzuty, jeden miał nowy guz poza polem promieniowania, a jeden krwotok po drugim cyklu radioterapii. Szacunkowa mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 22,6 miesiący (95% przedział ufności [CI], 16.7-28.5), a ogólny wskaźnik przeżycia po 3 latach wynosił  $36,7\% \pm 7,3\%$  błąd standardowy (SE). Odsetek przeżycia bez progresji miejscowej w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia wynosił  $59,6\% \pm 7,5\%$  SE. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 16,2 miesiąca (95% CI, 6.9-25.5 miesiący), a odsetek przeżyć bez progresji po 3 latach od rozpoczęcia leczenia wynosił  $29,2\% \pm 7,5\%$  SE.

W badaniu Zhao 2012 odnotowano 11 poważnych zdarzeń hematologicznych (stopnia 3. i 4.) w grupie PF i 16 w grupie DF. Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupami PF i DP pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń hematologicznych (24,4% vs 35,6%,  $p > 0,05$ ). Nie zaobserwowano także znaczącej różnicy między pacjentami z grupy DF i z grupy PF pod względem nieciężkich zdarzeń toksyczności i toksyczności w późnym stadium promieniowania ( $p > 0,05$ ).

W badaniu Ruhstaller 2010 toksyczność hematologiczna podczas chemioterapii indukcyjnej była najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w pewnym stopniu u wszystkich pacjentów otrzymujących 2 cykle docetakselu i cisplatyny. CRT było dobrze tolerowane przez większość pacjentów. Trombocytopenia klasy 3/4 wystąpiła u 2 pacjentów, a dysfagia u 3 pacjentów.

Najczęściej spotykanymi w badaniu Chiarion-Sileni 2007 objawami toksyczności były: leukopenia (38% klasa III/IV), neutropenia (32% klasa III/IV), niedokrwistość (11% klasa III/IV), zapalenie błony

śluzowej (35% klasa II i klasa III 5%), zakażenia niezwiązane z neutropenią (13% klasa III/IV) i biegunka (6% klasa III/IV). U wszystkich pacjentów obserwowano łysienie klasy II. Jeden pacjent zmarł z powodu udaru mózgu (3% klasa IV). Dziewięciu pacjentów (24%) rozwinęło przetoki tchawiczoprzełykowe w trakcie leczenia. Trzech pacjentów zmarło.

W badaniu Li 2010 u 95% pacjentów stwierdzono toksyczności hematologiczne. Zapalenie przełyku było powszechne, ale większość toksyczności było w stopniu 1 lub 2. Spośród 59 pacjentów, 11 pacjentów miało płyn w jamie opłucnej po radiochemioterapii, a u czterech pacjentów (6,8%) konieczne było wykonanie punkcji opłucnej (klasa 3), ale nikt nie miał klasy 4.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w monoterapii wiąże się z bardzo częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: neutropenia (G4: 54,2%); niedokrwistość (G3/4: 10,8%); trombocytopenia (G4: 1,7%); obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%); nudności (G3/4: 3,3%); zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%); wymioty (G3/4: 0,8%); biegunka (G3/4: 1,7%); łysienie i odczyny skórne (G3/4: 0,8%); brak łaknienia; zakażenia (G3/4: 5%); astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); ból.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku docetaksel w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym przełyku umiejscowionym w części szyjnej (ICD-10: C15.0). Na podstawie jednego badania RCT Zhao 2012 dokonano porównania docetakselu z 5-fluorouracylem w schematach leczenia z cisplatyną i radioterapią. Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w horyzoncie czasowym obejmującym minimalny follow-up w badaniu Zhao 2012, tj. okres 12 miesięcy. W analizie uwzględniono koszty bezpośrednio medycznych obejmujące jedynie koszty leków. Przyjęto arbitralne założenie, że koszty procedur związanych z podaniem leku, monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych są takie same dla obu porównywanych interwencji. Nie zidentyfikowano w analizie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich, a także nie uwzględniono: kosztów pośrednich i kosztów nieróżniących. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych. Wykonano analizę kosztów-konsekwencji dla mediany przeżycia całkowitego (OS) i mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA) dla wskaźnika odpowiedzi ogółem (ORR).

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-konsekwencji wskazują, że wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o około 21 miesięcy i mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o około 11 miesięcy u jednego pacjenta przy zastosowaniu docetakselu w miejsce 5-fluorouracylu wiąże się z poniesieniem kosztów rzędu 4,8 tys. PLN.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z załącznikiem C.19. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), substancja czynna docetaxelum (grupa limitowa: 1013.0) finansowana jest ze środków publicznych w 110 rozpoznaniach.

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania ze środków publicznych w Polsce wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu. Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Populację określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, była ona punktem wyjściowym do przedstawienia wariantów analizy: minimalnego, podstawowego i maksymalnego. Przeprowadzono oszacowanie wpływu na budżet finansowania docetakselu z perspektywy płatnika publicznego: roczny koszt leczenia pacjentów z nowotworami szyjnej części przełyku wyniósł około 870 tys. PLN (0,58 mln PLN – 1,16 mln PLN).

Odnaleziono 1 dokument NHS Lancashire & South Cumbria z 2008 roku wskazujący na brak finansowania docetakselu w ocenianym wskazaniu (lek jest finansowany w leczeniu nowotworów: głowy i szyi, płuca, prostaty; w drugiej linii leczenia górnej części połączenia żołądkowo-przełykowego; jako część schematów terapii adjuwantowej w raku piersi).

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka przełyku. Żadna z rekomendacji nie odnosiła się bezpośrednio do terapii guzów w części szyjnej przełyku.

Na użyteczność docetakselu w chemioterapii raka przełyku wskazuje rekomendacja National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013), zaś wspólna rekomendacja Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, British Society of Gastroenterology oraz British Association of Surgical Oncology (AUGSGBI/BSG/BASO 2011) informuje, iż schematy leczenia zawierające docetaxel nie są zatwierdzone w Wielkiej Brytanii dla tego wskazania w chemioterapii paliatywnej pierwszego rzutu (dane na dzień publikacji). W pozostałych przypadkach rekomendacje bądź nie wymieniają konkretnych substancji (AUGSGBI/BSG/BASO 2011, Polska Unia Onkologii - PUO 2011), bądź nie wymieniają docetakselu wśród substancji rekomendowanych (European Society for Medical Oncology - ESMO 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2006).

W wyniku wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych docetakselu we wskazaniu C15.0 nowotwór złośliwy – szyjna część przełyku. Wszystkie odnalezione dokumenty (5) dotyczyły finansowania leku we wskazaniu nowotwory głowy i szyi.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Docetaxel we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 (nowotwór złośliwy szyjnej części przełyku), AOTM-BP-431-4/2014, 13 marca 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.