



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Protokół nr 47/2017

z posiedzenia Rady Przejrzystości

w dniu 28 listopada 2017 roku

w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)

#### Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Paweł Grieb
3. Barbara Jaworska-Łuczak
4. Andrzej Kokoszka
5. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
6. Tomasz Pasierski
7. Zbigniew Szawarski
8. Janusz Szyndler
9. Andrzej Śliwczyński

#### Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Piotr Szymański

#### Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku ENTYVIO (vedolizumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku ENTYVIO (vedolizumab) we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjenta pediatrycznego (ICD-10: K50).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku ICLUSIG (ponatynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MABTHERA (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD-10: K86.1).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku STIVARGA (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C20.0).
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku CAPRELSA (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73).



10. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku CYSTADROPS (mercaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD10: E72.0).
11. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku KADCYLA (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9).
12. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad 1.** Posiedzenie o godzinie 10:02 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

**Ad 2.** Rada przyjęła jednomyślnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Michała Myśliwca.

**Ad 3.** Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad 4.** Swoją propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Przypomniał, że Rada wielokrotnie omawiała równe leki stosowane we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) w populacji dorosłej, przede wszystkim antyTNF i środki wpływające na receptory na limfocytach. Zazaczył, wniosek dotyczy populacji pediatrycznej, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej (RDTL), co z uwagi na rejestrację leku Entyvio w populacji dorosłej, powoduje, że ocena dotyczy populacji „off-label”. Dostępne dane naukowe dla wnioskowanej populacji są dużo niższej jakości niż dla populacji dorosłej – w większości badania retrospektywne, w dużej części w formie abstraktów konferencyjnych. Najnowsze dane wskazują, że udaje się uzyskać dosyć szybką (po 6 tygodniach) remisję choroby, której odsetek rośnie, wraz z czasem podawania leku (przy czym niektóre wyniki są nieistotne statystycznie). Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą głównie z populacji dorosłej, lecz ich profil powinien być podobny w ocenianej populacji. Wskazują one na dobrą tolerancję leku. Należy zaznaczyć, że jest to grupa leków lek zbliżonych do natalizumabu, gdzie zachodziło ryzyko leukoencefalopatii, w przypadku wedolizumabu, prawdopodobnie z uwagi na skierowanie jego działania na jelita, nie raportowano takiego ryzyka. Dalej podkreślił, że trudno ocenić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, z uwagi na jakość danych dotyczących skuteczności klinicznej, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa leku oraz populacji, która nie reaguje na inne leczenie farmakologiczne. Koszty leku powinny być liczone, jak dla populacji dorosłych, tj. z uwzględnieniem pewnej straty leku w ampułkach z uwagi na brak możliwości podziału opakowania na różnych pacjentów oraz trudność agregacji pacjentów. Przy tych założeniach lek jest [REDAKTOWANE]. Przy szacunkach populacji, dokonywanych przez ekspertów, na poziomie ok. 30 pacjentów rocznie, obciążenie dla budżetu NFZ wyniosłoby ok. [REDAKTOWANE] rocznie. Wobec tryby złożenia wniosku, brak jest innych, alternatywnych metod farmakoterapii. Dostępne jest usunięcie jelita grubego, jednak jest to bardzo poważny zabieg, wiążący się z powikłaniami oraz ew. wyłonieniem stomii, co ma szczególnie negatywny wpływ na pacjentów w populacji pediatrycznej. Biorąc powyższe argumenty pod uwagę, w szczególności znaczenie terapii dla pacjentów, zaproponował stanowisko pozytywne.

Michał Myśliwiec podzielił stanowisko przedmówcy, powołując się na istotność ciężkości choroby.

Tomasz Pasiński wyraził obawę, iż po wyrażeniu pozytywnej opinii lek będzie dostępny dla wszystkich pacjentów z WZJG i zapytał, czy jest wyznaczony próg ciężkości choroby, przy którym można stosować ten lek.

Janusz Szyndler zwrócił uwagę, sama konstrukcja zapisów dotyczących RDTL zakłada, że wykorzystano inne opcje terapeutyczne. Tomasz Pasiński stwierdził, że ta odpowiedź go satysfakcjonuje.

Andrzej Śliwczyński zapytał, czy znany jest moment uzyskania remisji. Wniosek dotyczy dwóch cykli terapii, ale lek może być stosowany dłużej, bez ograniczeń innych niż uzyskanie remisji, która może nastąpić po znacznym okresie czasu.

Janusz Szyndler przypomniał, że odpowiedź może pojawić się minimalnie po 6 tygodniach stosowania terapii.

Tomasz Pasierski zasugerował, że są dane wskazujące, że jeśli po 30 dniach terapii nie ma widocznego efekty, należy przerwać terapię.

Janusz Szyndler ponownie przypomniał o minimalnym, sześciotygodniowym okresie leczenia, przy czym odsetek odpowiedzi wzrasta wraz z czasem stosowania. Brak jednak danych na temat zasadności zaprzestania terapii w przypadku braku odpowiedzi.

W dalszej dyskusji Rada rozważyła wprowadzenie do opinii zapisu dotyczącego ograniczenia czasu stosowania leczenia.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 5.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.422.6.2017 „Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: Choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50)”.

Następnie, swoją propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zazaczył, że o ile w przypadku WZJG alternatywą może być usunięcie odcinka jelita grubego, to z uwagi na możliwość występowania Choroby Leśniowskiego-Crohna w różnych odcinkach jelita, w tym przypadku brak jest alternatywnego leczenia. Dane dotyczące kliniczne i bezpieczeństwa stosowania są analogiczne jak przypadku WZJG, przy czym w tym wskazaniu wedolizumab wydaje się być mniej skuteczny, a efekty leczenia pojawiają się po dłuższym okresie stosowania terapii. Pewien niepokój budzi wzrost poziomu białka C-reaktywnego przy poprawie stanu zdrowia pacjenta. Profil bezpieczeństwa wydaje się zbliżony. Kolejną różnicą względem WZJG jest wielkość populacji – ok. 20 pacjentów. Biorąc powyższe argumenty pod uwagę zaproponował stanowisko pozytywne.

Wobec braku głosów w dyskusji prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 6.** W tym miejscu Tomasz Pasierski zazaczył, że wnioskowany lek był oceniany zarówno w programie lekowym, jak i RDTL, w białaczce mieloblastycznej, obecnie chodzi o białaczkę limfoblastyczną, a jedyne co łączy te wniosku do występowania chromosomu Filadelfia. Następnie, jako członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii, wskazał, że widzi zasadność stosowania tego leku u pacjentów oczekujących na przeszczep szpiku, ponieważ nie ma tu możliwości wyleczenia przy stosowaniu wnioskowanej terapii, ale dochodzi do wydłużenia przeżycia do czasu przeszczepu. Mediana przeżycia w badaniach wynosiła ok. 8 miesięcy, a lek ma kilka poważnych działań niepożądanych, w tym ryzyko zakrzepów tętniczych.

Następnie Rada połączyła się z ekspertem prof. Wiesławem Wiktorem Jędrzejczakiem, Konsultantem krajowym w dziedzinie hematologii. Ekspert wskazał, że kilka miesięcy wcześniej uczestniczył w pracach komitetu doradczego, zajmującego się tym lekiem. Następnie zazaczył, że jest za refundację wnioskowanego leku, gdyż jest on terapią celowaną, mającą na celu przygotowanie

chorego do przeszczepienia szpiku, pomimo, że u chorego może wytworzyć się oporność. Wnioskowanie o refundację jest ograniczane, w przypadku chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, do osób z mutacją T315i, a w ostrej białaczce limfoblastycznej, wnioski dotyczą stosowania po nieskuteczności imatynibu lub dazatynibu. Jeśli chory reaguje na leczenie należy doprowadzić do możliwie szybkiego przeszczepienia szpiku allogenicznego. Jest to terapia pomostowa do przeszczepienia u chorych, którzy mają szansę uzyskać przeszczep w ciągu kilku miesięcy, u innych pacjentów terapia nie ma wpływu na wieloletnie przeżycie. W sytuacji ograniczonego budżetu należy zabiegać o leczenie tych pacjentów, którzy mają największą szansę na wyleczenie.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 7.** Swoją propozycję opinii przedstawił Paweł Grieb, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponował opinię pozytywną, z uwagi na zalecenia międzynarodowe, wskazujące na zasadność stosowania rytuksymabu, w miejsce innych leków, w przypadku bardzo rzadkiego immunoagresywnego zapalenia trzustki opornego na sterydy, bądź przeciwwskazań do sterydów. Z uwagi na konieczność przeredagowania przedmiotowej opinii, Rada przeszła o omawiania kolejnego punktu porządku obrad.

**Ad 8.** Swoją propozycję opinii przedstawił Andrzej Śliwczyński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponował opinię pozytywną, pod warunkiem zawężania populacji do osób odpowiadających na terapię po pierwszym cyklu leczenia (lub 3 miesiącach terapii). Dodał, że leczenie raka wątrobowokomórkowego to leczenie operacyjne lub transplantacja. Proponowana terapia wydłuża przeżycie całkowite o ok. 2,8 miesiąca, jednakże populacja reagująca na leczenie jest niewielka, dostępne są wyniki tylko jednego badania. Lek nie jest specjalnie drogi, a docelowa populacja, wg. ekspertów to ok. 50 osób.

Tomasz Pasierski zastrzegł, że jego zdaniem populacja będzie znacznie większa, a przeżycie jest niewielkie.

Andrzej Śliwczyński zaznaczył, że u tych chorych brak terapii znacząco wydłużającej przeżycie i dla tych chorych jest to jakaś szansa, a już po jednym cyklu chemioterapii możliwe będzie ustalenie czy pacjent odpowiada na leczenie.

Paweł Grieb zwrócił uwagę na kwestie jakości życia pacjentów oraz na fakt, że większość nowo rejestrowanych leków onkologicznych nie uzyskuje danych dotyczących skuteczności praktycznej w zakresie istotnego przeżycia całkowitego.

Michał Myśliwiec podał, że statystyki wskazują że jedynie w 5 przypadkach na 36 zarejestrowanych leków uzyskano takie przeżycie.

Paweł Grieb zakończył dodając, że powstaje coraz większy opór przed stosowaniem terapii, które umożliwiają uzyskanie efektu klinicznego przy bardzo wielu skutkach ubocznych.

Zbigniew Szawarski uwagę, że należy się zastanowić, czy mowa tu o przedłużaniu życia, czy wydłużaniu czasu umierania oraz nad określeniem wysokości kosztu, do poniesienia którego Rada jest gotowa. Zaznaczył, że w takim przypadku on nie zgodziłby się na przedłużanie swojego życia o miesiąc, czy dwa, za tak wielki koszt dla płatnika publicznego/podatników.

Tomasz Pasierski stwierdził, że w jego ocenie RDTL miał służyć nowym terapiom, które mogą się okazać przełomowe i mają duży efekt kliniczny, czego nie można powiedzieć o omawianym leku. Chorzy ci mogą w pierwszej linii otrzymać sorafenib, nie są zatem pozostawieni bez opcji

terapeutycznej. Po jego nieskuteczności jest szansa na uzyskanie efektu u 1 na 50 pacjentów w Polsce.

Andrzej Śliwczyński zaznaczył, że w RDTL będą ocenia leki nie tylko przełomowe i dotyczyć będą chorych po nieskuteczności innych leków. W tym przypadku skłonił się do pozytywnej opinii, ponieważ Minister Zdrowia zobligowany jest w takim przypadku do wezwania podmiotu odpowiedzialnego do złożenia wniosku refundacyjnego, co mogłoby wpłynąć na unormowanie leczenia w populacji ogólnej.

Andrzej Kokoszka zaznaczył, że należy pamiętać, iż leki w RDTL finansowane są ze środków szpitala, kosztem innych, być może skuteczniejszych terapii, a nie z jakiejś dodatkowej puli środków Ministra Zdrowia.

Andrzej Śliwczyński odpowiedział, że w budżecie Ministra Zdrowia przewidziana została kwota 10 mln zł na RDTL – technicznie, Minister zwraca koszty NFZ.

Andrzej Kokoszka i Tomasz Pasiński stwierdzili, że w świetle powyższej informacji, inaczej należy traktować ocenę wniosków RDTL, skoro są to dodatkowe środki.

Michał Myśliwiec zaznaczył, że ta informacja nie zmienia niczego w jego ocenie RDTLi.

W związku z dalszymi wątpliwościami członków Rady, Andrzej Śliwczyński zaznaczył, że szpital ma prawo zastosować dany lek w ramach JGP, w przypadku złożenia wniosku o RDTL, finansowany on jest z osobnej puli środków Ministra Zdrowia.

W tym miejscu, z uwagi na konieczność przerwania projektu opinii Rady, powrócono do omawiania pkt. 7 porządku obrad.

Michał Myśliwiec zaznaczył, że dostępne są leki biopodobne i kolejne leki generyczne są w trakcie rejestracji.

Paweł Grieb odczytał projekt stanowiska oraz dodał, że dostrzega sens w finansowaniu leków w ramach RDTL, gdyż w tak wąskich populacjach podmioty odpowiedzialne nie będą rejestrować leków.

Po ostatecznym sformułowaniu treści opinii prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 9.** Swoją propozycję opinii przedstawił Andrzej Kokoszka, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponował opinię pozytywną. Podkreślił, brak danych na uzyskanie przeżycia całkowitego (OS) i brak oceny jakości życia w badaniach. Polscy eksperci stosujący lek spodziewają się uzyskania OS, a sama terapia nie jest droga, przy czym w badania uzyskano medianę przeżycia bez progresji choroby (PFS) wynoszącą ok. 10 miesięcy.

Tomasz Pasiński zwrócił uwagę, że Rada wydawała już opinie w oparciu o PFS, przy braku OS, jednakże RDTL mówi o ratowaniu życia, a w tym przypadku brak takich danych, stąd jest przeciwny finansowaniu wnioskowanego leku (jak i innych leków, które nie uzyskały OS, a jedynie PFS).

Janusz Szyndler zaznaczył, że PFS waha się od ok. 6 do nawet 24 miesięcy. Pomimo, że nie zawsze zachodzi korelacja między PFS i OS, to przy takim dużym PFS można założyć uzyskanie jakiegoś zysku OS. Na ewentualne badania, z których można by uzyskać OS, musiałyby trwać bardzo długo.

W tym miejscu, z uwagi na konieczność przerwania projektu opinii Rady, powrócono do omawiania pkt. 8 porządku obrad.

**Cd. ad 8.** Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 6 głosami za projektem opinii Rady, przy 3 głosach przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Cd. ad 9.** Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 10.** Swoją propozycję opinii przedstawił Michał Myśliwiec. Zaproponował opinię negatywną. Zaznaczył, że mowa o rzadkiej chorobie lizosomalnej, w której system nie może przerobić cystyny. Prowadzi ona do niewydolności nerek, często z zajęciem rogówki przez cystynę. Wnioskowaną terapię można zastosować, w formie kropli. Zwrócił uwagę, że lek w postaci kropli może być przygotowywany w aptece, co obniży koszty jego stosowania. Następnie odczytał projekt opinii, która została przyjęta przez Radę. Podał również informacje na temat refundacji leku w innych krajach.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 11.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.422.10.2017 „Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”.

Następnie swoją propozycję opinii przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii. Zaproponowała opinię pozytywną. Następnie odczytała projekt opinii, która została przyjęta przez Radę.

Andrzej Śliwczyński zaznaczył, że lek powinien być rozważany w ramach programu lekowego, jednakże ma wątpliwości co do stosowania przedmiotowego leku w omawianej populacji.

Tomasz Pasierski zaznaczył, że w jego ocenie są dobre dowody na skuteczność wnioskowanego leku, przy właściwym komparatorze.

Paweł Grieb zaznaczył, że lek powinien być dostępny systemowo, więc jest za refundację w ramach RDTL, ponieważ podmiot odpowiedzialny będzie zobowiązany do złożenia wniosku refundacyjnego.

Janusz Szynkler podzielił pogląd nt. wysokiej skuteczności przedmiotowego leku.

Wobec braku innych głosów prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 12.** Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 12:51.

Protokół sporządził Michał Myśliwiec  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....  
(data i podpis)

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma A/S).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma A/So zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Takeda Pharma A/S



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 383/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Entyvio (vedolizumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Entyvio (vedolizumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych.*

#### Uzasadnienie

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

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą o podłożu immunologicznym, stanowiącym istotny problem kliniczny, nie tylko w populacji osób dorosłych, ale także u dzieci. Wniosek dotyczy zastosowania vedolizumabu w populacji pediatrycznej, w przypadku nieskuteczności innych dostępnych metod leczenia obejmujących między innymi 5-ASA, glikokortykosteroidy oraz antagonistów TNF $\alpha$ . Stan kliniczny dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie, uniemożliwia normalne funkcjonowanie i należy go określić jako ciężki. Wiąże się także z koniecznością długotrwałych hospitalizacji, a w skrajnych sytuacjach, wiąże się z koniecznością usunięcia jelita.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Dostępne w literaturze dane dotyczące skuteczności vedolizumabu są ograniczone, jednakże rosnąca ilość doniesień wskazuje, że stosowanie tego leku w populacji pediatrycznej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w tym także w grupie z nieskutecznością antagonistów TNF $\alpha$ , może być zasadne.*

*Analiza danych pochodzących z publikacji Singh, 2016 i 2017; Ledder 2017; Rountree 2017 oraz Zimmerman 2016 (część danych zaprezentowano wyłącznie w formie abstraktu) wykazała, że stosowanie vedolizumabu wiąże się istotną szansą na uzyskanie remisji choroby (w tym remisji umożliwiającej odstawienie glikokortykosteroidów) począwszy od 6 tygodnia leczenia. Należy zauważyć,*





że odsetek remisji rośnie wraz z trwaniem leczenia, a długoterminową remisję, ocenianą po 54 tygodniach, obserwowano nawet u 80% leczonych chorych. Niemniej, prezentowane dane należy traktować z ostrożnością głównie ze względu na małą liczebność pacjentów włączonych do badania oraz retrospektywny charakter badań.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu w populacji 1434 osób dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było poddane ocenie w badaniu GEMINI I, natomiast z chorobą Leśniowskiego-Crohna w badaniach GEMINI II i III. Zdarzenia niepożądane zgłoszono u 84% pacjentów otrzymujących wedolizumab i u 78% pacjentów otrzymujących placebo. W ciągu 52 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 19% pacjentów otrzymujących wedolizumab i u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił odpowiednio 9% i 10% pacjentów.

Główne działania niepożądane (występujące z częstością wyższą niż 5%) obejmowały: nudności, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, gorączkę, zmęczenie, ból głowy i kaszel. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa wedolizumabu w populacji pediatrycznej wskazują na dobrą tolerancję leczenia. W badaniach Singh 2016, Singh 2017 i Rountree 2017 nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani reakcji związanych z podaniem ocenianego leku. W badaniu Ledder 2017 wystąpiły 3 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. We włączonych do przeglądu badaniach nie raportowano zgonów.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Entyvio został zarejestrowany m.in. do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ). Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (populacja pediatryczna vs osoby dorosłe). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została jeszcze oceniona.

#### Konkurencyjność cenowa

Entyvio jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną wedolizumab. Koszt 3 miesięcznej terapii jest [REDAKTOWANE] wyższy w porównaniu z kosztem infliksimabu, natomiast koszt adalimumabu, również stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, jest [REDAKTOWANE] wyższy.

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

*Liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby wedolizumab) zgodnie z szacunkami ekspertów wynosi od kilkunastu do 30 chorych dzieci. Przy założeniu takiej liczebności populacji oraz dawkowania, jak w populacji dorosłej, łączny koszt rocznej terapii wyniesie około [REDACTED].*

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

*W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach farmakoterapii stosuje się 5-ASA, glikokortykosteroidy, a także leki biologiczne z grupy antagonistów TNF $\alpha$ . Jednakże, ocena w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych z założenia dotyczy populacji z nieskutecznością wszystkich innych dostępnych metod farmakoterapii dlatego dla tej populacji brak jest alternatywnej farmakoterapii.*

*Za metodę alternatywną w leczeniu tej populacji pacjentów można także uznać wykonanie proktokolektomii. Zdaniem ekspertów pomimo, że zabieg ten jest leczący, to jednak jest postępowaniem okaleczającym, obciążonym działaniami niepożądanymi, wymagającym, w niektórych przypadkach, wyłonienia stomii na stałe, jako taki powinien być stosowany dopiero wówczas, gdy zostały wyczerpane wszystkie alternatywne metody leczenia.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.5.2017 „Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 24 listopada 2017 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Takeda Pharma A/S.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma A/S o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Takeda Pharma A/S.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 384/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Entyvio (vedolizumab) we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna  
u pacjenta pediatrycznego (ICD-10: K50)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Entyvio (vedolizumab we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjenta pediatrycznego (ICD-10: K50).*

#### Uzasadnienie

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

*Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się występowaniem przewlekłego, nieswoistego procesu zapalnego o charakterze ziarniniakowym, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego. Wniosek dotyczy zastosowania wedolizumabu w populacji pediatrycznej, w przypadku nieskuteczności innych dostępnych metod leczenia obejmujących między innymi 5-ASA, glikokortykosteroidy oraz antagonistów TNF $\alpha$ . Stan kliniczny tych dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie, uniemożliwia normalne funkcjonowanie, wiąże się także ze znacznym obniżeniem jakości życia.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Dostępne w literaturze dane dotyczące skuteczności wedolizumabu są ograniczone, jednakże rosnąca ilość doniesień wskazuje, że stosowanie tego leku w populacji pediatrycznej z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w tym także w grupie z nieskutecznością antagonistów TNF $\alpha$ , może być zasadne.*

*Do analizy włączono cztery badania kliniczne (Lightner 2017, Ledder 2017, Conrad 2016, Singh 2016) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu w terapii dzieci z chorobami zapalnymi jelit, w tym chorobą Leśniowskiego-Crohna. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej. Analiza danych wykazała, że stosowanie wedolizumabu wiąże się istotną szansą na uzyskanie remisji choroby (w tym remisji umożliwiających odstawienie glikokortykosteroidów), a odsetek remisji rośnie wraz z czasem*



trwania leczenia. Wydaje się, że remisja u pacjentów leczonych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna pojawia się wolniej i u mniejszego odsetka pacjentów, niż w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Prezentowane dane należy traktować z ostrożnością głównie ze względu na małą liczebność pacjentów oraz retrospektywny charakter badań.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu w populacji 1434 osób dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było poddane ocenie w badaniu GEMINI I natomiast z chorobą Leśniowskiego-Crohna w badaniach GEMINI II i III. Zdarzenia niepożądane zgłoszono u 84% pacjentów otrzymujących wedolizumab i u 78% pacjentów otrzymujących placebo. W ciągu 52 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 19% pacjentów otrzymujących wedolizumab i u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił odpowiednio 9% i 10% pacjentów. Główne działania niepożądane (występujące z częstością wyższą niż 5%) obejmowały: nudności, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, gorączkę, zmęczenie, ból głowy i kaszel. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa wedolizumabu w populacji pediatrycznej, pochodzące z badań Ledder 2017, Conrad 2016, Singh 2016 i Lightner 2017, wskazują na akceptowalną tolerancję leczenia.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Entyvio został zarejestrowany m.in. do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ). Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (populacja pediatryczna vs osoby dorosłe). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w tej populacji nie została jeszcze oceniona. Biorąc pod uwagę patofizjologiczne podłoże choroby można przypuszczać, że lek będzie efektywny także w populacji pediatrycznej.

#### Konkurencyjność cenowa

Entyvio jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną wedolizumab. Koszt terapii jest [REDAKTOWANE] wyższy w porównaniu z kosztem infliksimabu, natomiast koszt adalimumabu, również stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, jest [REDAKTOWANE] wyższy.

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

*Liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby wedolizumab) zgodnie z szacunkami ekspertów wynosi około 20 chorych dzieci. Przy założeniu takiej liczebności populacji oraz dawkowania jak w populacji dorosłej, łączny koszt rocznej terapii wyniesie około [REDACTED].*

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

*W leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach farmakoterapii stosuje się 5-ASA, glikokortykosteroidy a także leki biologiczne z grupy antagonistów TNFa. Jednakże, ocena w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych z założenia dotyczy populacji z nieskutecznością wszystkich innych dostępnych metod farmakoterapii dlatego dla tej populacji brak jest alternatywnej farmakoterapii.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.6.2017 „Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: Choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50)”. Data ukończenia: 22 listopada 2017 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Takeda Pharma A/S.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma A/S o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Takeda Pharma A/S.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 385/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Iclusig (ponatynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Iclusig (ponatynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+, dla kandydatów do przeszczepu komórek macierzystych.*

#### Uzasadnienie

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

*Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest śmiertelną chorobą układu limfatycznego. ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+) występuje w 30% i wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem. Jest ono jeszcze gorsze u chorych z mutacją T315I. Mediana przeżycia w takiej populacji, odpornej na inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI), nieleczonej ponitynibem, wynosiła 48.4 miesiące (Nicolini FE, et al. Haematologica 2013).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Wprowadzenie TKI, spowodowało w ostatnich latach przełom w leczeniu ALL Ph+.*

*Pacjenci, którzy utracili odpowiedź na stosowanie imatynibu, mogą odpowiedzieć na ponatynib.*

*Dowody naukowe dotyczące jego skuteczności w tej populacji są jednak słabe. Chorzy ci stanowili podgrupę w badaniu PACE, dla której nie przeprowadzono oddzielnej analizy, w badaniu tym mediana przeżycia wszystkich chorych z CLL leczonych ponatynibem wynosiła 8 miesięcy.*

*Te dowody naukowe zostały uznane wcześniej przez AOTMiT, przez pozytywną opinię Rady i rekomendację Prezesa w innym wskazaniu, jakim była przewlekła białaczka mieloblastyczna.*





Bezpieczeństwo stosowania

Lek ma nieliczne (mniej niż 10%) lecz groźne działania niepożądane - objawowe zakrzepy tętnicze i żyłne i jest przedmiotem szczególnego monitorowania przez EMA (ang. European Medicine Agency).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wymaga uwagi fakt, że lek ten jedynie nieco wydłuża życie, lecz jednym z głównych celów leczenia ponatynibem jest wykonanie przeszczepu komórek macierzystych.

Konkurencyjność cenowa

Nie dotyczy z uwagi na brak skutecznego komparatora.

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

Koszty terapii są wprawdzie bardzo wysokie, lecz liczba potencjalnych pacjentów jest dość mała.

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

Ponatynib jest właściwie jedynym lekiem w tym wskazaniu, z innych terapii dopuszczalna jest chemioterapia z użyciem następujących schematów: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon lub fludarabina, cytarabina i mitoksantron.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.7.2017 „Iclusig (ponatynib) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10 C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 22.11.2017 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 386/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku MabThera (rituximab) we wskazaniu:  
autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD-10: K86.1)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD-10: K86.1).*

#### Uzasadnienie

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

*Immunoagresyjne zapalenie trzustki (IZT) jest przewlekłą, postępującą chorobą, której następstwami metabolicznymi są wewnątrz- i zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki. W leczeniu IZT typu 1 związanego z nadprodukcją immunoglobuliny IgG4 jako leczenie pierwszej linii zaleca się steroidoterapię, która w znacznej większości przypadków skutkuje remisją. Jednak u niektórych pacjentów dochodzi do nawrotu choroby i/lub steroideoterapia jest przeciwwskazana.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*MabThera (rituximab) jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenowi CD20 na powierzchni limfocytów B. W roku bieżącym międzynarodowy zespół ekspertów u pacjentów z aktywnym IZT i przeciwwskazaniami do steroidoterapii zalecił stosowanie tego biologicznego leku dla wywołania remisji, jednocześnie nie rekomendując używania w takich przypadkach azatiopryny bądź podobnych chemicznych leków immunosupresyjnych [Okazaki K i wsp.: International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017;17:1-6].*

##### Bezpieczeństwo stosowania

*Rituximab uważany jest za bezpieczny w tym zastosowaniu.*



Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest korzystna w tym zastosowaniu.

Konkurencyjność cenowa

Alternatywne terapie chemicznymi lekami immunosupresyjnymi (np. azatiopryną) są tańsze, ale nie powinny być stosowane, gdyż są nieskuteczne. Dla obniżenia kosztu terapii celowe jest stosowanie biopodobnych wersji rituximabu.

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

Koszty leku są wysokie, ale liczba pacjentów z aktywnym IZT, którzy nie mogą być leczeni steroidami, oceniana jest na mniej niż 10 osób rocznie.

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

Jeśli steroidoterapia jest przeciwwskazana, alternatywne technologie medyczne (np. azatiopryna i inne chemiczne immunosupresanty) nie są skuteczne.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.8.2017 „Mabthera (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD10: K86.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 24, listopada 2017.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 387/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy  
(ICD10: C20.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C20.0).*

#### Uzasadnienie

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

*Rak wątrobowokomórkowy (HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Dodatkowymi czynnikami mogą być inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym, takie jak środki chemiczne i palenie tytoniu, a czynnikami ryzyka rozwoju HCC są: marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca. HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Dostępne jest wyłącznie jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (RESORCE) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, u których wystąpiła progresja choroby mimo leczenia sorafenibem. Korzyść bezwzględna (w odniesieniu do mediany czasu przeżycia całkowitego-OS) z leczenia regorafenibem wynosi 2,8 miesiąca. Analiza podgrup wskazuje na korzyść ze stosowania regorafenibu, ale w niektórych podgrupach wynik nie był istotny statystycznie (np. dla grupy wiekowej  $\geq 65$  lat, w przypadku kobiet, stanu sprawności ECOG 1, kategorii A6 wg klasyfikacji Child-Pugh, braku choroby pozawątrobowej, braku choroby pozawątrobowej i/lub makroskopowej inwazji naczyń, występowania marskości wątroby z powodu zapalenia wątroby typu C oraz używania alkoholu). Ze względu na małą liczebność podgrup wyniki te należy interpretować*



z ostrożnością. Mediana czasu przeżycia wolny od progresji (PFS), wg kryteriów mRECIST, wyniosła 3,1 miesiąca (95% CI: 2,8-4,2) w grupie regorafenibu i 1,5 miesiąca (95% CI: 1,4-1,6) w grupie placebo, zysk wynosi 1,6 miesiąca. HR wyniósł 0,46 (95% CI 0,37-0,56, jednostronne  $p < 0,0001$ ). Podobny wynik zaobserwowano przy użyciu RECIST 1.1 – mediana PFS w grupie regorafenibu wyniosła 3,4 miesiąca (95% CI: 2,9-4,2) i 1,5 (95% CI: 1,4-1,5) miesiąca w grupie placebo; HR=0,427 (95% CI: 0,348-0,524). Spójny wpływ na PFS obserwowano w ramach analizy podgrup.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa podaje, że spośród 88 odnotowanych podczas badania zgonów (zdarzenia niepożądane stopnia 5) 50 wystąpiło w grupie regorafenibu oraz 38 w grupie placebo. Różnica ta była istotna statystycznie.

Spśród tych zgonów 7 w grupie REG i 2 w grupie placebo zostały określone przez badaczy jako związane z leczeniem. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnego do ryzyka stosowania została oceniona na etapie rejestracji, jako pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Przy założeniu stosowania leczenia u każdego pacjenta przez 3 cykle terapii koszt finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) wynosi ok. [REDACTED] na pacjenta.

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

Jedyną alternatywną technologią terapeutyczną jest leczenie chirurgiczne oraz transplantacja

Głównym argumentem decyzji jest mała liczebność pacjentów odpowiadających na leczenie.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.11.2017 „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0)”. Data ukończenia: 23 listopada 2017 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bayer Sp. z o.o.



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 388/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Caprelsa (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy  
z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73).*

### Uzasadnienie

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak tarczycy z przerzutami do wątroby jest bardzo ciężką chorobą o złym rokowaniu, ale można odpowiednim leczeniem uzyskać wielomiesięczne przeżycia bez progresji. Brak jest obecnie innego niż vandetanib dostępnego leku do stosowania w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, który zaliczany jest do chorób rzadkich.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Istnieją publikacje wskazujące na skuteczność vandetanibu we wnioskowanym wskazaniu. W badaniu RCT obejmującym grupę 231 leczonych vandetanibem oraz 100 placebo (Wells, 2012) stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie vandetanibu w stosunku do grupy placebo (mediana PFS 30,5 mies. vs 19,3 mies. oraz HR = 0,46 (0,31-0,69),  $p \leq 0,001$ ). Odsetek obiektywnych odpowiedzi w grupie vandetanibu był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy placebo (45% vs 13%, 5,48 (2,99-10,79),  $p \leq 0,001$ ). Dotychczas nie wykazano znamiennego wpływu na przeżycie całkowite.*

*W badaniu retrospektywnym jednoramiennym (Chougnet 2015) PFS wyniósł 16,1 mies., natomiast odpowiedź całkowita wystąpiła u 2% pacjentów, odpowiedź częściowa u 20% pacjentów, choroba stabilna u 55% pacjentów oraz choroba postępująca u 12% pacjentów.*



W obu badaniach nieznanym jest odsetek pacjentów z mutacją RET i jednoczesnym występowaniem przerzutów do wątroby. W omawianych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów i przeżycia całkowitego.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występujące (min. 10%) zdarzenia niepożądane, co najmniej 3 stopnia, we włączonych badaniach to: biegunka, wysypka. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego leku Caprelsa najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku to: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek posiada rejestrację i jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego. Wyrazem przewagi korzyści nad ryzykiem jest rekomendowanie stosowania leku przez kilka towarzystw naukowych.

#### Konkurencyjność cenowa

Brak alternatywnego leczenia.

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

Koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca. Liczba osób, które mogą mieć wskazania do takiego leczenia jest niska.

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

Zdaniem ekspertów brak jest w omawianym wskazaniu dostępnych terapii o udowodnionej skuteczności finansowanych ze środków publicznych. Zespoły ekspertów towarzystw naukowych zalecają w tym wskazaniu również kabozantynib, którego wniosek refundacyjny, został negatywnie rozpatrzony przez Prezesa AOTMiT, ze względu na brak odpowiednich dowodów skuteczności.

#### Główne argumenty decyzji

Pozytywne wyniki omawianych badań oraz publikacje niższej klasy, rekomendacje towarzystw naukowych i polskich ekspertów, stosunkowo niewielka liczba potencjalnych pacjentów korzystających z leku. Zdaniem ekspertów przedłuża okres życia o wysokiej jakości.



**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.12.2017 „Caprelsa we wskazaniu: Rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73)”. Data ukończenia: 24 listopada 2017.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 389/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystadrops (mercaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD10: E72.0)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cystadrops (mercaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD10: E72.0).*

#### Uzasadnienie

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

*Cystynoza jest to schorzenie lizosomalne, dziedziczone autosomalnie recesywnie, polegające na upośledzeniu metabolizmu cystyny i gromadzeniu się jej w różnych narządach, m.in. nerkach, trzustce i tarczycy. Występuje ono z częstością ok. 1:200 tys. urodzeń. Chorobowość szacuje się na 0,5/100 tys. Najczęstszą formą cystynozy jest cystynoza nefropatyczna wczesnodziecięca, dotycząca 95% populacji chorych. Zgodnie z danymi otrzymanymi od eksperta klinicznego, liczba chorych z cystynozą nefropatyczną w Polsce wynosi 12 osób. Jedynym skutecznym lekiem jest stosowanie mercaptaminy, która zamienia cystynę w cysteinę i mieszaną dwusiarczek cysteiny i cysteaminy. Stosuje się ją doustnie, ale rogowka nie ma unaczynienia, więc dodatkowo należy podawać krople mercaptaminy do oka co najmniej 6 razy dziennie.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Do oceny skuteczności klinicznej włączono dwa badania: OCT-1 (badanie kliniczne, otwarte, I/IIa fazy) i CHOC (badanie RCT), w których pacjentom podawano do każdego oka 4-5 razy dziennie krople Cystadrops, zawierające 0,55% cysteaminę a jako komparator - cysteaminę w stężeniu 0,1% w kroplach do oczu (w analizie przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w ramieniu ocenianej interwencji). W obydwu badaniach oceniano m.in. fotofobie, która została uznana przez EMA (ang. European Medicine Agency) jako kluczowy punkt końcowy w przypadku cystynozy objawiającej się zmianami w rogowce, a także ostrość wzroku i wrażliwość na kontrast, które również związane są z przebiegiem choroby. W badaniu OCT-1 doszło do istotnej statystycznie*



poprawy w obiektywnej ocenie fotofobii w przypadku stosowania kropli Cystadrops przez okres 60 mies. W badaniu CHOC również wystąpiła poprawa w tym zakresie po 90 dniach leczenia. Podobnie, w badaniu OCT-1 doszło do istotnej statystycznie poprawy ostrości wzroku w skali logMAR, zaś w badaniu CHOC wystąpiła także poprawa ostrości wzroku lecz nieustotna statystycznie. W badaniu CHOC ocena statystyczna obu tych parametrów nie była możliwa. W przypadku obydwu badań uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – gęstości kryształów cystyny w rogówce. W obydwu badaniach zmniejszyła się ilość nagromadzonych kryształków cystyny w rogówce (CCCS). Wyniki analizy skuteczności praktycznej, przeprowadzonej na próbie 10 pacjentów spośród 170 obserwowanych, potwierdziła trend w kierunku poprawy w zakresie CCCS w wyniku stosowania kropli do oczu z cysteaminą w stężeniu 0,55% przez okres od 8 do 41 mies.

Na początku badania Al-Hemidan 2017 u wszystkich pacjentów stwierdzono obecność kryształków cystyny w rogówce. U 21 pacjentów stan pozostawał stabilny i u pacjentów utrzymywał się ten sam stopień obecności złogów kryształków cystyny. U 11 pacjentów nastąpił wzrost gęstości kryształków, pomimo aplikacji kropeł ( $p = 0,037$ ) (analizę statystyczną przeprowadzono w badaniu metodą Mantel-Haenszel  $\chi^2$  dla trendów liniowych korelując wyniki początkowe z wynikami uzyskanymi podczas ostatniej wizyty follow-up). W publikacji wskazano brak istotnych statystycznie różnic w ostrości wzroku w poszczególnych oczach przed i po badaniu (średni okres obserwacji 4,1 lata).

Do oceny skuteczności praktycznej włączono 1 badanie obserwacyjne: Gahl 2000 przeprowadzone wśród 177 pacjentów z cystynozą nefropatyczną i oczną (7 pacjentów z cystynozą oczną), badanych w National Institutes of Health pomiędzy 1976 i 2000 r. W badaniu tym zaobserwowano, iż niemowlęta w pierwszym roku życia nie wykazują krystalizacji w rogówce lub występuje ona u nich w minimalnym stopniu (CCCS od 0 do 0,25). Następnie wynik CCCS wzrastał liniowo wraz z wiekiem. U pacjentów w wieku 16 miesięcy występowały widoczne kryształy. Natomiast krzywa wzrostu CCCS osiągała plateau na poziomie wyniku 3,00 (poziom max. wyniku CCCS) we wczesnym okresie młodzieńczym. W badaniu 113 pacjentów z cystynozą nefropatyczną w różnym wieku otrzymało krople cysteaminy (początkowo od roku 1986 w stężeniu 0,11%, a następnie od 1990 r. w stężeniu 0,55% w roztworze chlorowodoru sodu, a następnie w roztworze chlorku benzalkoniowego). Pacjenci przyjmowali krople w dawce 1 kropla do 1 oka co godzinę w godzinach czuwania przez przynajmniej 1 rok (uzyskany compliance był różny u poszczególnych pacjentów). Spośród 113 pacjentów 98 rozpoczęło leczenie z wynikiem CCCS  $\geq 1$  i 37 uzyskało redukcję wyniku CCCS o przynajmniej 1 w wyniku terapii kroplami. Jako przykład skuteczności w publikacji

przedstawiono wyniki 10 pacjentów w wieku od 1 do 32 r.ż., którzy przyjmowali lek od 6 do 12 x dziennie przez okres od 8 do 41 miesięcy. Stwierdzono u nich znaczące obniżenie wyników CCCS, niezależnie od wieku, w którym rozpoczęto leczenie.

Jeden z ekspertów stwierdził, że wg danych z piśmiennictwa jest to najskuteczniejsza i najlepiej tolerowana metoda usuwania krystalicznych depozytów cystyny z narządu wzroku, a tym samym prowadząca do złagodzenia/ustąpienia objawów klinicznych, takich jak fotofobia, zaburzenia widzenia, skurcz powiek i zapobiegająca nieodwracalnym uszkodzeniom rogówki.

Odnalezione badania charakteryzują się pewnymi ograniczeniami, m.in. zostały przeprowadzone z udziałem niewielkiej liczby pacjentów i nie mają charakteru międzynarodowego. Należy jednak podkreślić, że ze względu na fakt, że omawiane wskazanie należy do chorób rzadkich, ograniczenia te są akceptowalne. Głównym problemem związanym z interpretacją wyników analizy skuteczności jest brak możliwości wnioskowania o istotności statystycznej niektórych wyników, wynikający ze sposobu prezentacji danych. W badaniach Gahl 2000, Tsilou 2003 i Al.-Hemidan 2017 stosowano cysteaminę przygotowaną w aptece szpitalnej.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach CHOC i OCT-1 zdarzenia niepożądane zareportowano u odpowiednio 66,7% i 87,5% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w badaniach należały: miejscowe niepożądane reakcje na lek (100% pacjentów), kłucie, pieczenie i niewyraźne widzenie.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA (Assessment report z dnia 13 października 2016 r.) we wskazaniu rejestracyjnym. W dokumencie EMA znajduje się informacja, iż profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Zastrzeżenia dotyczyły jedynie systemu zamykania pojemników z lekiem składającego się ze szklanej fiolki, z oddzielnym aplikatorem z kroplomierzem. Zdaniem EMA opakowanie to nie jest optymalne z punktu widzenia mikrobiologicznego. Zareportowano również o problemach pojawiających się podczas wkraplania leku. W związku z powyższym można uznać, że relacja korzyści do ryzyka stosowania kropli Cystadrops we wnioskowanej populacji jest korzystna.

Dowody naukowe na skuteczność leku są słabej lub średniej jakości. Wskazują na zmniejszanie złogów w rogówce, ale w badaniu Al- Hemidan z 2017 r. bez poprawy widzenia.

#### Konkurencyjność cenowa

Obecnie nie ma innego leku o podobnym działaniu, ale cysteaminę w kroplach można przygotować w aptece.

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

Przyjmując, na podstawie opinii eksperta klinicznego, iż liczba pacjentów w populacji docelowej wynosi 12 osób, oszacowano, iż koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 3 miesięcy wyniesie ██████████ zł, natomiast szacunkowe koszty stosowania leku przez 1 rok u 12 pacjentów wyniosą ██████████ zł.

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

Brak.

Główne argumenty decyzji

Dowody naukowe słabej lub średniej jakości wskazują na skuteczność Cystadrops w zmniejszaniu złogów cystyny w rogówce w cystynozie nefropatycznej, ale nie koniecznie z poprawą jakości widzenia. Jest to jedyna skuteczna opcja terapeutyczna w tej chorobie, ale cysteamina może być przygotowana w aptece szpitalnej. Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące leczenia cystynozy: hiszpańskiego zespołu ekspertów klinicznych w zakresie cystynozy (T-CiS.bcn Group) z 2015 r. oraz europejskie wytyczne ERA-EDTA z 2014 r. Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi, stosowanie kropli zawierających cysteaminę 6-12 razy dziennie jest jedyną formą leczenia w przypadku odkładania się kryształków cystyny w rogówce oka. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, brak jest alternatywnych terapii dla kropli Cystadrops. Jednocześnie, istotnym problemem jest uciążliwość podawania źle tolerowanych kropli 5-12 razy dziennie, co może upośledzać adherencję pacjentów i prowadzić do marnotrawienia bardzo drogiego leku.

Według ChPL produkt leczniczy Cystadrops zaliczony jest do kategorii dostępności „wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpz”. Leczenie tym produktem powinno być rozpoczęte pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cystynozy. Wskazuje to na konieczność utworzenia w Polsce kilku ośrodków okulistycznych zajmujących się leczeniem cystynozy. Prawdopodobnie mogą one dysponować cysteaminą przygotowywaną w ich aptece szpitalnej.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.9.2017 „Cystadrops (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczna (ICD10:E72.0)”. Data ukończenia: 24 listopada 2017 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Orphan Europe SARL).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Orphan Europe SARL o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Orphan Europe SARL



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyła (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9).*

#### Uzasadnienie

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

*Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.*

*W 2014 r. zarejestrowano w Polsce 17 379 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 51,6/ 100 000) u kobiet, a 5975 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 17,99/ 100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (~100 zachorowań rocznie).*

*Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I-95%, II-50%, III- 25%, IV-<5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.*

*Kadcyła, trastuzumab emtanzyna, jest koniugatem leku chemicznego i przeciwciała skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem anty-HER2 IgG1, związanego kowalentnie z inhibitorem mikrotubul DM1 (pochodna majtanzyny) przez stabilny łącznik tioeterowy MCC (4-[N-maleimidometylo] cykloheksano-1-karboksylan). Emtanzyna jest kompleksem MCC-DM1. Średnio 3,5 cząsteczki DM1 jest sprzężonych z każdą cząsteczką trastuzumabu. Sprzężenie DM1 z trastuzumabem powoduje selektywne działanie leków cytotoksycznych przeciw komórkom nowotworowym wykazującym nadmierną ekspresję HER2, a tym samym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie DM1 bezpośrednio*





w komórkach rakowych. Po połączeniu z HER2, trastuzumab emtanzyna ulega internalizacji za pośrednictwem receptora, a następnie degradacji lizosomalnej, powodując uwolnienie katabolitów zawierających DM1 (przede wszystkim lizynę-MCC-DM1).

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Rozpatrywano dwa badania RCT (EMILIA i TH3RESA), dwa badania retrospektywne dotyczące skuteczności praktycznej (Fabi 2017, Vici 2017) oraz dwie najbardziej aktualne z odnalezionych metaanaliz (Shen 2016 i MA 2016). W badaniu EMILIA w populacji pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść trastuzumabu emtanzyny (TDM-1) w porównaniu do kapecytabiny z lapatynibem (CAP+LAP) w zakresie długości przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), a także odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie. W analizie końcowej dla okresu obserwacji TDM-1: 41,9 m-cy oraz CAP+LAP: 47,8 m-cy mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,9 m-cy vs 25,9 m-cy (wartości te są zbliżone do wartości otrzymanych w drugiej analizie pośredniej). W drugiej analizie pośredniej mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,6 m-cy vs 6,4 m-ca, natomiast odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie 43,6% vs 30,8%,  $p < 0,001$ .

Ponadto w badaniu EMILIA oceniano jakość życia pacjentów. W grupie T-DM1 w porównaniu do grupy komparatora zaobserwowano dłuższy czas do wystąpienia pogorszenia symptomów choroby ( $p = 0,0121$ ), natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których nastąpiła klinicznie istotna poprawa względem stanu wyjściowego.

W badaniu TH3RESA w populacji pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogółem wyniosła odpowiednio: 22,7 miesięcy (95% CI: 19,4; 27,5) w grupie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) oraz 15,8 miesiąca (95% CI: 13,9; 18,7) w grupie komparatora (indywidualnie dobrany przez lekarza schemat terapii) (HR=0,69; 95% CI: 0,55; 0,86), co wskazuje na istotną statystycznie przewagę T-DM1 nad komparatorem. Dla przeżycia wolnego od progresji również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść T-DM1 względem komparatora (Me=6,2 m-ce vs Me=3,3 m-ce, HR(95%CI)=0,52 (0,42; 0,65)).

Wyniki odnalezionych retrospektywnych badań dotyczących skuteczności praktycznej Fabi 2017, Vici 2017 potwierdzają wyniki badań dotyczących skuteczności klinicznej.

### Bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Kadcyła, stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci:

- po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub
- u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Pacjenci powinni być leczeni do czasu progresji nowotworu lub osiągnięcia nieakceptowalnej toksyczności. Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 90 minut po pierwszym wlewie, gdyż może wystąpić gorączka, dreszcze lub inne reakcje związane z infuzją. Należy ściśle monitorować miejsce wkłucia ze względu na możliwość podskórnego przenikania produktu leczniczego podczas podawania.

Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, kolejne dawki trastuzumabu emtanzyny można podawać w 30-minutowych wlewach. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu.

Szybkość wlewu trastuzumabu emtanzyny należy zmniejszyć lub przerwać go, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z infuzją. W przypadku zagrażających życiu reakcji na wlew należy zakończyć terapię trastuzumabem emtanzyną.

W dniu 15 listopada 2013r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu Kadcyła do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej.

W badaniu EMILIA wśród pacjentów stosujących trastuzumab emtanzyny zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem wystąpiły u <1% pacjentów (n=3), podobnie u pacjentów stosujących kapecytabinę z lapatynibem <1% (n=2). Zgony ogółem wystąpiły u 61% pacjentów z grupy TDM-1 i u 67% pacjentów z grupy komparatora. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów włączonych do badania, z tym że zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia w grupie T-DM1 wystąpiły u 40,8% pacjentów, w grupie komparatora u 57%.

Wśród najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy komparatora zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia (14% vs <1%), zwiększona aktywność AST (4% vs 1%), anemia (4% vs 2%), natomiast niższy

odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka (2% vs 22%) i wymioty (5% vs 1%). Brak informacji odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. W badaniu TH3RESA analiza bezpieczeństwa wykazała, iż wśród pacjentów stosujących trastuzumab emtansyny zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły u 2% pacjentów (n=9) oraz u 2% w grupie komparatora (n=3). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia raportowane w badaniu TH3RESA wystąpiły u 40% pacjentów w grupie T-DM1 oraz u 47% w grupie komparatora.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA, na etapie rejestracji, uznał, że korzyści ze stosowania produktu Kadcyła przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. CHMP uznał, że u pacjentów leczonych produktem Kadcyła wystąpiła istotna poprawa w odniesieniu do czasu przeżycia w porównaniu do standardowego leczenia. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku Kadcyła ogólne działania niepożądane uznano za dopuszczalne, a ogólny profil bezpieczeństwa za korzystny w porównaniu z innymi obecnie dostępnymi lekami.

#### Konkurencyjność cenowa

Lek Kadcyła jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną trastuzumab emtansine. Kwartalny koszt brutto trastuzumabu emtansyny wynosi ██████████ zł. Koszt leczenia alternatywnego z perspektywy NFZ to 25 899,54 zł za kwartał dla LAP+CAP oraz od 700,71 zł do 9 091,82 zł dla CTH.

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- Kadcyła 100 mg: ██████████ zł (6 fiolek) / 3 cykle leczenia (9 tygodni)
- Kadcyła 160 mg: ██████████ zł (3 fiołki) / 3 cykle leczenia (9 tygodni)

Łączny koszt wnioskowanej terapii: ██████████ zł.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia trastuzumabem emtanzyną pacjentów z grupy docelowej może wynieść:

- koszt jednego cyklu: ██████████ zł (cena z VAT)
- koszt trzech cykli (liczba cykli określona w zleceniu MZ): ██████████ zł (cena z VAT)
- koszt 3-miesięcznej terapii: ██████████ zł (dawkowanie zgodne z ChPL);
- koszt rocznej terapii: ██████████ zł (dawkowanie zgodne z ChPL).

Na podstawie danych NFZ populacja docelowa (zgodna z wnioskowaną) mogłaby liczyć 73 pacjentów/rok.

Przy założeniu, że każdy z 73 pacjentów z grupy docelowej będzie leczony 3 cyklami (informacja pochodząca ze zlecenia Ministra Zdrowia), potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie ██████████ zł.

Przy założeniu, że każdy z 73 pacjentów z grupy docelowej będzie leczony przez 3 miesiące (koszt 3-miesięcznej terapii), potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie ██████████ zł (dawkowanie zgodne z ChPL). Natomiast koszt rocznej terapii 73 pacjentów z grupy docelowej dla płatnika wyniesie ██████████ zł (dawkowanie zgodne z ChPL).

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

W oparciu o zapisy programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, wytyczne postępowania klinicznego oraz stanowisko eksperta klinicznego (prof. P. Wysockiego) za aktywne komparatory należy uznać lapatynib stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną, a także „chemioterapię – różnorodne schematy – zarówno monoterapię jak i schematy skojarzone dostosowane do sytuacji”.

Wytyczne kliniczne ESO-ESMO 2017 i NCCN 2017.3 wskazują na brak optymalnej sekwencji w leczeniu anty-HER2, stąd potencjalną technologią alternatywnych dla TDM-1 może być także lapatynib stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną (odnalezione wytyczne przytaczają wyniki porównania ocenianej interwencji z tym komparatorem).

Decyzja o podjęciu leczenia powinna być zindywidualizowana i z wzięciem pod uwagę różnych profili toksyczności, wcześniejszej ekspozycji na lek, preferencji pacjenta, dostępności leczenia w danym kraju.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, jako pozytywna i dopuszczona decyzją Komisji Europejskiej 15 listopada 2013r. na terenie całej Unii Europejskiej.

Zgodnie z Europejskim Publicznym Sprawozdaniem Oceniającym (EPAR) wykazano, że lek Kadcyła znacząco opóźnia postęp choroby i przedłuża życie u pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2 oraz u pacjentów wcześniej leczonych trastuzumabem i taksanem. W jednym badaniu głównym z udziałem 991 takich pacjentów osoby otrzymujące lek Kadcyła żyły średnio 9,6 miesiąca bez nasilenia się objawów choroby, w porównaniu z okresem 6,4 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących dwa inne leki przeciwnowotworowe: kapecytabinę i lapatanib. Czas przeżycia pacjentów leczonych produktem Kadcyła wynosił 31 miesięcy, w porównaniu z 25 miesiącami w przypadku pacjentów leczonych kapecytabiną i lapatanibem.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.10.2017 „Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 24 listopada 2017 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Registration Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Registration Limited