



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Protokół nr 31/2018
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 20 sierpnia 2018 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Dorota Kilańska
3. Konrad Maruszczyk
4. Michał Myśliwiec
5. Jakub Pawlikowski
6. Tomasz Romańczyk
7. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
8. Artur Zaczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Anna Gręziak
2. Dariusz Tereszowski-Kamiński

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku REKOVELLE (folitropinum) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego produktu leczniczego AUSTEDO (deutetrabenazinum) we wskazaniu: choroba Huntingtona.
6. Przygotowanie opinii w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, w tym kryteriów kwalifikacji do programu.
7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną: fingolimod, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia.
8. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Program profilaktyki próchnicy zębów w populacji dzieci 8-letnich w Gminie Kłobuck na lata 2019-2021”,
 - 2) „Program profilaktyki raka szyjki macicy na lata 2019-2023” (gmina Borek Wielkopolski).



9. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.

10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie o godzinie 10:10 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Piotr Szymański.

Ad 2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Piotra Szymańskiego.

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

Ad 4. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.8.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rekovelle (folitropinum delta) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków”.

Propozycję stanowiska przedstawił Piotr Szymański. Zwrócił uwagę, że oceniana technologia jest podobna do innych stosowanych gonadotropin, zarówno pod kątem skuteczności działania, jak i działań niepożądanych. Podkreślił, że treść wnioskowanego wskazania nie jest zgodna ze wskazaniem refundacyjnym, które dotyczy wszystkich preparatów z wnioskowanej grupy limitowej. W związku z tym, zaproponował uznanie refundacji ocenianej technologii za niezasadną we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, zasadną natomiast we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyku lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem – refundacja do 3 cykli. Podkreślił, że nieakceptowalny jest zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS). Zasadne jest obniżenie ceny leku, w taki sposób, aby jego wprowadzenie wiązało się nie tylko z obniżeniem wydatków ze strony płatnika publicznego, ale także z brakiem wzrostu wydatków z perspektywy wspólnej.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 5. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.4311.25.2018 „Austedo (deutetrabenazynum) we wskazaniu: choroba Huntingtona”.

Rada, we wstępnej dyskusji, zwróciła uwagę, że opiniowany lek jest 60 razy droższy od komparatora, a brakuje dowodów na zasadność takiej ceny.

Następnie, propozycję stanowiska przedstawił Artur Zaczyński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska Rady. Poinformował, że stosowanie leku wiąże się z poprawą jakości życia u pacjentów, wynikającą ze zmniejszenia stężenia leku oraz liczby podań na dobę. Zwrócił uwagę na problem dawkowania, ponieważ wnioskowana dawka to 9 mg na dobę, podczas gdy lek podawany jest w dawce 12 mg na dobę lub 24 mg na dobę. Może to świadczyć o indywidualnym wskazaniu do stosowania, co zawęża populację docelową i utrudnia podawanie, ponieważ kapsułki są niepodzielne. W jego ocenie, ewentualna refundacja powinna obejmować wszystkie dawki, nie zaś tylko 9 mg. Refundowanie wnioskowanej technologii uznał jednak za niezasadne, z uwagi na cenę oraz brak jednoznacznych dowodów naukowych. Lek jest nowy, zarejestrowany w 2017 r., stąd brak rekomendacji oraz dużych prac odnoszących się do jego stosowania. Dostępne prace porównują przejście z tetrabenazyny na Austedo, natomiast

nie ma porównać tetrabenazyny z deutetrabenazyną od momentu wdrożenia leku w grupie pacjentów pierwotnych, tj. takich, u których dopiero zastosowano leczenie. Zwrócił uwagę, że stosowanie ocenianego preparatu powinno być ograniczone do bardzo dobrze udokumentowanych przypadków poważnej nietolerancji tetrabenazyny w ramach trybu Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

Rada, w trakcie dyskusji, zwróciła uwagę, że RDTL umożliwi 3-miesięczne stosowanie terapii (lub przez 3 cykle), co w przypadku substancji stosowanej przewlekle nie wydaje się być odpowiednim trybem.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 6. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.4320.14.2018 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: »Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)«”.

Następnie, propozycję opinii przedstawił Michał Myśliwiec, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii Rady. Poinformował, że oceniane zlecenie ze względów formalnych musi być podzielone na 2, z których pierwsze dotyczy wskazań pozarejestacyjnych (off-label). Podkreślił, że przedmiotem zlecenia są 2 leki, które działają i stanowią olbrzymi postęp w leczeniu nowotworów. Wskazał, że odnosi się ono do linii leczenia, podczas gdy na świecie coraz częściej bierze się pod uwagę stan pacjenta. W przypadku raka nerki występują 4 stadia. W jego opinii, w IV stadium (z przerzutami, bez możliwości resekcji, z uwagi na wielkość nowotworu) oceniane leki powinny być stosowane znacznie wcześniej. Zalecenia wskazują w takim przypadku kabozantynib jako lek pierwszego rzutu. Wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, polegających na stosowaniu kabozantynibu lub niwolumabu w trzeciej linii leczenia, uznał za zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady. Ww. uwagi dotyczą konieczności obniżenia ceny. Następnie, odniósł się do poprzednich opinii Rady i Prezesa AOTMiT. Podkreślił, że obecnie wiadomo, iż terapia niwolumabem umożliwia limfocytom pacjenta rozpoznanie nowotworu i zaatakowanie go. W jego ocenie, raczej nie będzie dowodów odnoszących się do III linii leczenia niwolumabem, z uwagi na to, że zwykle jest on stosowany wcześniej, podobnie jak kabozantynib. Podkreślił jednak, że istnieją dowody na skuteczność obydwu leków. Według niego, problem dotyczy kwestii ekonomicznej, oceniane zmiany wpłyną bowiem na ok. 30% wzrost kosztów związanych ze stosowaniem terapii.

Rada, w trakcie dyskusji, rozważyła zasadność refundacji off-label, z uwagi na brak możliwości zastosowania RSS, pozwalającego efektywnie obniżyć koszty terapii.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały dot. zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: »Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)«, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 7 głosami za projektem opinii Rady, przy 1 głosie przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Następnie, propozycję kolejnej opinii przedstawił Michał Myśliwiec, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii Rady. Zmianę kryterium kwalifikacji w programie leczenia raka nerki uznał za zasadną. Podkreślił, że nie można pozbawiać leczenia osób, które nie kwalifikują się do nefrektomii. Wskazał, że zmiana zakłada 2 warunki, tj. śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania nefrektomii lub w badaniach obrazowych wykonanych przed

zabiegiem jednocześnie wykazano niemożność wykonania nefrektomii w powodu znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu (wymagane szczegółowe uzasadnienie braku możliwości wykonania nefrektomii przez urologa, potwierdzone opinią konsultanta wojewódzkiego), które ograniczają ryzyko niewykonania nefrektomii. Następnie, omówił istniejące wytyczne towarzystw naukowych. Podkreślił, że w wytycznych NCCN (ang. National Comprehensive Cancer Network, Narodowa Kompleksowa Sieć Nowotworowa) wskazano, że zastosowanie farmakoterapii w pierwszym oraz kolejnych rzutach leczenia w przypadku braku nefrektomii (częściowej lub radykalnej) jest możliwe u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającym komponentem raka jasnokomórkowego: z nowotworem w stadium zaawansowania T1a, z nawrotem choroby, po ablacji z nadzorem lub po nadzorze, z nowotworem w stadium zaawansowania T1b po nadzorze oraz z nowotworem w stadium zaawansowania IV, po nefrektomii cytoredukcyjnej, a także w przypadku gdy zmiana nowotworowa jest zmianą nieresekcyjną. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) wskazano, że leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na raka nerki, nie odniesiono się jednak do warunku przeprowadzenia nefrektomii (częściowej, czy też radykalnej) przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. W wytycznych określono, że wyniki badań wykazały, że przeprowadzenie nefrektomii przed wdrożeniem leczenia interferonem wiązało się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi otrzymującymi immunoterapię bez wcześniejszej nefrektomii. Przeprowadzenie nefrektomii może u części chorych wpłynąć na poprawę rokowania. W wytycznych europejskiego ESMO (ang. European Society for Medical Oncology, Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) wskazano, że w przypadku leczenia raka nerki z przerzutami, nefrektomia cytoredukcyjna jest rekomendowana u osób z dobrym stopniem sprawności, nie jest natomiast rekomendowana u pacjentów z małą sprawnością. Wytyczne nie odnoszą się do dalszej farmakoterapii u takich pacjentów. Omówił także wytyczne hiszpańskie, belgijskie i amerykańskie. Następnie, przedstawił argumenty przemawiające za i przeciw przeprowadzania nefrektomii w raku nerkowokomórkowym z przerzutami (mRCC). Wśród argumentów za wymienił m. in. kontrolę objawów z pierwotnego guza oraz korzyść odnośnie do przeżycia całkowitego u pacjentów po nefrektomii, na co wskazały wyniki badań III fazy. Argumentami przeciwko są natomiast m. in. powikłania pooperacyjne, brak korzyści z przeprowadzenia nefrektomii w przypadku terapii celowanych, zmniejszenie klirensu kreatyniny i zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego. Zwrócił uwagę, że u wszystkich pacjentów z dominującym komponentem jasnokomórkowego raka nerki w I, II, III i IV stadium zaawansowania, po nawrocie choroby po leczeniu chirurgicznym, a także wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania ze zmianą nieoperacyjną, terapią I linii mogą być wszystkie leki stosowane w omawianym programie lekowym, w tym kabozantynib. Następnie, odniósł się do kwestii ekonomicznych. Poinformował, że koszt nefrektomii jest niewielki, natomiast udostępnienie ocenianych leków pacjentom nie poddanych temu zabiegowi spowoduje wzrost kosztów. Podsumowując, wskazał, że u około 15% pacjentów z rakiem nerki nie można wykonać nefrektomii i nie powinni być oni pozbawieni możliwości zastosowania terapii niezabiegowych. Jest to zgodne z badaniami klinicznymi i rekomendacjami międzynarodowych towarzystw naukowych.

Rada, w trakcie dyskusji, zwróciła uwagę, że w innych nowotworach, np. trzustki, również istniał problem związany z kwestią resekcyjności.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały dot. zasadności zmiany kryterium kwalifikacji w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 6 głosami za projektem opinii Rady, przy 1 głosie przeciw projektowi, przyjęła

uchwałą, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu. W głosowaniu nie brała udziału Barbara Jaworska-Łuczak, z uwagi na nieobecność na sali.

Ad 7. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.4320.15.2018 „Fingolimod w ramach programu lekowego: »Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)« dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia”.

Rada, we wstępnej dyskusji, wskazała, że z dostępnych danych, dotyczących osób dorosłych leczonych na stwardnienie rozsiane, wynika, że liczba osób leczonych wykracza poza epidemiologiczne wskaźniki chorobowości. Powoduje to trudności w oszacowaniu populacji docelowej oraz tworzeniu analiz ekonomicznych. Można zakładać, że podobna sytuacja będzie dotyczyć także populacji pediatrycznej. W odniesieniu do dostępnych dowodów naukowych podkreślono, że opierać można się na decyzji FDA (ang. Food and Drug Administration, Agencja ds. Żywności i Leków) oraz danych abstraktowych. Brak jest dostępu do zrecenzowanego raportu z badania PARADIGMS. Nie ma także analizy farmakoekonomicznej. Rada rozważyła zasadność przeniesienia wskazań z populacji osób dorosłych na populację wnioskowaną. Zwróciła także uwagę na kwestię działań niepożądanych oraz wyższej skuteczności komparatora.

Następnie, propozycję opinii przedstawił Jakub Pawlikowski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii Rady. Zaproponował opinię pozytywną, warunkową. Wiele wątpliwości wzbudza profil bezpieczeństwa technologii, który jest niekorzystny. Z drugiej strony, pozytywne zaopiniowanie zwiększyłoby zakres możliwości terapeutycznych dla lekarzy prowadzących. Warunkiem refundacji powinno być stosowanie terapii wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach, pod nadzorem neurologa dziecięcego. Wskazane byłoby także zawężenie populacji do osób w wieku 15/16 – 18 lat, z uwagi na zbliżony do osób dorosłych profil funkcjonowania i fizjologii.

Rada, w trakcie dyskusji, rozważyła, czy dostępne dowody naukowe są wystarczające do pozytywnego zaopiniowania technologii we wnioskowanej populacji. Zwrócono uwagę, że zwykle we wnioskach rejestracyjnych dzieci od 12 r. ż. traktowane są prawie jak osoby dorosłe. Obecnie dostępna dla chorych jest terapia alternatywna, która wykazuje większą skuteczność. Wobec powyższego, zasadne wydaje się odłożenie opinii pozytywnej do czasu opublikowania wyników badania PARADIGMS. Rada, w większości, opowiedziała się za propozycją opinii negatywnej.

Rada zdecydowała o przełożeniu głosowania na dalszy etap posiedzenia, z uwagi na konieczność przeformułowania treści projektu opinii.

Ad 8. 1) Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.441.142.2018 „Program profilaktyki próchnicy zębów w populacji dzieci 8-letnich w Gminie Kłobuck na lata 2019-2021”.

Propozycję opinii przedstawiła Dorota Kilańska, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii Rady. W jej ocenie, program został dobrze przygotowany. Zawiera wszystkie elementy, łącznie z załącznikami, które dokładnie pokazują, w jaki sposób będą realizowane działania, nie tylko te związane z profilaktyką stomatologiczną, ale także edukacyjne. Wątpliwość wzbudza to, że część działań będzie realizowana w gabinecie profilaktycznym, część w szkole, podczas gdy bardziej zasadne wydaje się zintegrowanie opieki. Zaproponowała opinię pozytywną, warunkową. Poinformowała, że wnioskodawca wskazał, iż do działań edukacyjnych będą włączeni chętni rodzice. Według niej, powinno się podjąć działania zmierzające do włączenia

wszystkich rodziców. Uwagę zwraca także kwestia zaproponowanych metod edukacyjnych. Dostępna literatura światowa oraz badania naukowe wskazują bowiem, że przekazywanie wiedzy w formie wykładu ma wątpliwą skuteczność. Ponadto, poza oceną wiedzy powinna zostać dokonana także ocena postaw, które są istotne z punktu widzenia późniejszych zachowań zdrowotnych. Zaproponowała także dodanie protokołów edukacyjnych, które pomogą wzmocnić działania edukacyjne w szkołach.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

2) Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: OT.441.143.2018 „Program profilaktyki raka szyjki macicy na lata 2019-2023”.

Rada, w trakcie wstępnej dyskusji, stwierdziła, że brak kosztów jednostkowych wyklucza możliwość pozytywnego zaopiniowania programu. Nie da się bowiem określić, czy środki publiczne są wydawane w sposób prawidłowy.

Propozycję opinii przedstawił Tomasz Romańczyk, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii Rady. Podkreślił, że projekt zawiera wiele elementów wymagających zmiany. Poinformował, że brakuje kosztów jednostkowych. Ponadto, najnowsze wytyczne rekomendują inną populację osób szczepionych – dziewcząt 11-12-letnich, 13-letnich tylko wówczas, gdy nie były one wcześniej zaszczepione. Istnieje rozbieżność w ocenie populacji, wynikającej z danych GUS i gminy, co może mieć istotny wpływ na odsetek osób mogących zostać zaszczepionych w ramach zaplanowanego w programie budżetu. Zwrócił uwagę także na błędy merytoryczne, odnoszące się do dostępności szczepionek 9-walentnych. Z uwagi na powyższe, zarekomendował negatywne zaopiniowanie programu.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 7. cd. Rada zwróciła uwagę na kilka elementów przemawiających na korzyść ocenianej substancji czynnej. Stwierdzono, że populacja potencjalnie kwalifikująca się do leczenia fingolimodem jest niewielka. Ważnym elementem przy kwalifikacji jest to, że oceniana substancja wykazuje lepszą skuteczność u osób, będących nosicielami wirusa JCV, a stosowanie natalizumabu jest u tych osób nie możliwe, ponieważ prowadzi do encefalopatii. Mimo powyższych uwag, Rada podtrzymała decyzję o negatywnym zaopiniowaniu fingolimodu we wskazaniach pozarejestacyjnych, w populacji pediatrycznej.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 9. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 17 września 2018 r.

Ad 10. Prowadzący posiedzenie Piotr Szymański zakończył posiedzenie Rady o godzinie 12:18.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 80/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku
w sprawie oceny leku Rekovelle (folitropinum delta) we wskazaniu:
kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania
rozwoju mnogich pęcherzyków**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 72 mcg/2,16 ml, 1 wstrzykiwacz 2,16 ml + 9 igieł, kod EAN: 5909991343033,*
- *Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 36 mcg/1,08 ml, 1 wstrzykiwacz 1,08 ml + 6 igieł, kod EAN: 5909991343026,*
- *Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 12 mcg/0,36 ml, 1 wstrzykiwacz 0,36 ml + 3 igły, kod EAN: 5909991343019,*

we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 72 mcg/2,16 ml, 1 wstrzykiwacz 2,16 ml + 9 igieł, kod EAN: 5909991343033,*
- *Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 36 mcg/1,08 ml, 1 wstrzykiwacz 1,08 ml + 6 igieł, kod EAN: 5909991343026,*
- *Rekovelle (folitropinum delta), roztwór do wstrzykiwań, 12 mcg/0,36 ml, 1 wstrzykiwacz 0,36 ml + 3 igły, kod EAN: 5909991343019,*

we wskazaniu: kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyku lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem – refundacja do 3 cykli”, w ramach istniejącej grupy limitowej 69.1 Hormony płciowe-gonadotropiny, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.



Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i wnioskuje o obniżenie ceny leku, w taki sposób, aby jego wprowadzenie wiązało się nie tylko z obniżeniem wydatków ze strony płatnika publicznego, ale także z brakiem wzrostu wydatków z perspektywy wspólnej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, w przedmiocie objęcia refundacją wymienionych wyżej produktów leczniczych Rekovelle we wnioskowanym wskazaniu: Kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Produkt leczniczy Rekovelle nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie we wskazaniach zbliżonych podlegały jednak inne leki z grupy gonadotropin a Rada w większości przypadków uznawała za zasadne ich finansowanie ze środków publicznych.

W przypadku wszystkich dotychczas refundowanych leków z grupy limitowej 69.1 Hormony płciowe-gonadotropiny wskazanie ma brzmienie „Kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania (hormon folikulotropowy – FSH poniżej 15 mIU/ml w 2-3 dniu cyku lub hormon antymüllerowski – AMH powyżej 0,7 ng/ml (wg II standardu)), u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem – refundacja do 3 cykli”.

Jednym z podstawowych elementów technik rozrodu wspomaganego, mającego na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu, jest kontrolowana hiperstymulacja jajników, która pozwala uzyskać dojrzałe komórki jajowe o wysokim potencjale reprodukcyjnym i daje wyraźnie większy odsetek ciąż. Szacuje się, że niepłodność występuje u ok. 15% populacji w wieku rozrodczym w Polsce. Zastosowanie zaawansowanych technik leczenia niepłodności może dotyczyć ok. 2-5% populacji niepłodnej.

Dowody naukowe

Umiarkowanej jakości badania naukowe wskazują na podobną skuteczność folitropiny delta i alfa. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących folitropinę delta z komparatorami innymi niż folitropina alfa tj. folitropiną beta, koryfolitropiną alfa, urofolitropiną i menotropiną, we wnioskowanej populacji chorych. Przegląd systematyczny wskazuje jednak na podobną skuteczność gonadotropin bez względu na ich rodzaj. Podobna skuteczność stosowanych

w Polsce gonadotropin została potwierdzona opiniami ekspertów klinicznych. Zebrane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentek z niepłodnością również wskazują na porównywalną skuteczność preparatów.

Problem ekonomiczny

Objęcie refundacją produktu leczniczego Rekovelle w miejsce folitropiny alfa spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego rocznie oraz przyczyni się do wzrostu kosztów z perspektywy wspólnej. Z tej ostatniej perspektywy stosowanie Rekovelle jest droższe niż terapia innymi refundowanymi gonadotropinami. Wątpliwość budzi zakładana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej oraz liczebność populacji, która będzie stosowała lek Rekovelle w przypadku objęcia refundacją.

Główne argumenty decyzji

- 1) Wyniki badań naukowych wskazują na podobną skuteczność gonadotropin we wnioskowanym wskazaniu, bez względu na ich rodzaj.
- 2) Wprowadzenie do systemu refundacji nowego preparatu o podobnej skuteczności nie powinno powodować wzrostu kosztów zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorych.
- 3) Jest zasadne, aby wskazanie dla leku Rekovelle było takie samo jak w przypadku wszystkich dotychczas refundowanych leków z grupy limitowej 69.1 Hormony płciowe-gonadotropiny.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4330.8.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rekovelle (folitropinum delta) we wskazaniu: kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków”. Data ukończenia: 9 sierpnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 81/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Austedo (deutetrabenazinum) we wskazaniu: choroba Huntingtona**

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Austedo (deutetrabenazinum) we wskazaniu: choroba Huntingtona.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 17.05.2018 r. Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Austedo (deutetrabenazine), tabletki à 9 mg we wskazaniu: choroba Huntingtona. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT z 2012 roku w stosunku do komparatora – tetrabenazyny były negatywne. W chwili obecnej tetrabenazyna jest jednak objęta refundacją.

Choroba Huntingtona (inaczej płąsawica Huntingtona) to schorzenie ośrodkowego układu nerwowego dziedziczna w sposób autosomalny dominujący, charakteryzujące się występowaniem otępienia, zaburzeń osobowości i ruchów płąsawiczych. Przebieg choroby jest powolny, postępujący. Dominują zaburzenia ruchowe, mogą także występować depresja i napady padaczkowe. Z czasem pojawiają się zaburzenia mowy i połykania oraz zaburzenia snu. Chory staje się całkowicie uzależniony od otoczenia. Chorzy przeżywają 15-20 lat od początku choroby.

Nie jest znane leczenie, które wpływałoby na naturalny przebieg choroby, próby uzupełniania niedoborów kwasu GABA przez zastosowanie związków naśladujących działanie GABA lub blokujących metabolizm GABA okazały się nieskuteczne. Leki przeciwdepresyjne stosowane są w objawowym leczeniu depresji, klasyczne i atypowe neuroleptyki (np. kłozapina i kwetiapina) w objawowej terapii psychoz. Ruchu płąsawicze można zmniejszyć stosując neuroleptyki (haloperidol, perfenazynę), związki blokujące receptor dopaminergiczny oraz związki usuwające dopaminę z zakończeń nerwowych (rezerpina, tetrabenazyna). Ze względu na ryzyko wywołania późnych dyskinez



leki blokujące receptor dopaminergiczny stosowane są mniej chętnie niż leki usuwające dopaminę z zakończeń presynaptycznych. Stosowanie tych leków oraz stała opieka pozwalają w początkowym okresie choroby na prowadzenie leczenia w domu. W zaawansowanym stadium choroby konieczne jest leczenie psychiatryczne w warunkach szpitalnych.

Dowody naukowe

Lek jest modyfikacją dostępnej od lat 50 substancji tetrabenazyny. Jego biodostępność jest lepsza co pozwala na ograniczenie dawkowania w stosunku do komparatora. Lek został zarejestrowany w 2017 roku. Prace nad jego skutecznością są w toku i tylko nieliczne dowody naukowe o ograniczonej jakości doczekały się publikacji, wskazując na prawdopodobnie porównywalną skuteczność w i jednocześnie korzystny efekt zmniejszenia dawki, w postaci istotnego ograniczenia poważnych działań niepożądanych w porównaniu z tetrabenazyną. Brak jest jednak bezpośrednich badań porównawczych z aktywnym komparatorem. Lek nie jest rekomendowany do stosowania nigdzie na świecie.

Problem ekonomiczny

Zdaniem specjalisty krajowego liczba chorych na chorobę Huntingtona w Polsce to ok. 1 000. Z tej grupy ok 20% z chorych leczonych dotychczas refundowaną tetrabenazyną może wymagać zmiany sposobu leczenia.

Lek jest wielokrotnie droższy w stosunku do jego komparatora i jego refundacja może spowodować bardzo duży wzrost rocznych wydatków płatnika publicznego

Tańszy produkt o podobnych efektach klinicznych i farmakodynamicznych z grupy inhibitorów VMAT2, podawany raz na dobę, jest w trakcie rejestracji.

Główne argumenty decyzji

Brak jest w chwili obecnej dobrej jakości dowodów naukowych, potwierdzających zwiększenie skuteczności leczenia, w porównaniu z obecnie stosowanym. Podawanie leku powoduje prawdopodobnie ograniczenie częstości występowania niektórych działań niepożądanych – brak jest jednak bezpośredniego porównania z komparatorem. Cena leku jest kilkudziesięciokrotnie wyższa od obecnie refundowanego preparatu. Jego stosowanie w chwili obecnej powinno być zatem ograniczone wyłącznie do bardzo dobrze udokumentowanych przypadków poważnej nietolerancji tetrabenazyny.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz.1510.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr OT.4311.25.2018 „Austedo (deutetrabenazinum) we wskazaniu: choroba Huntingtona”, 14 sierpnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 223/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, polegających na stosowaniu kabozantynibu lub niwolumabu w trzeciej linii leczenia, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady Przejrzystości.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia (MZ) przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące zmian w programie lekowym, dotyczących w szczególności skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu i niwolumabu w III linii leczenia raka nerki w następujących ścieżkach sekwencyjnego stosowania:

- *sunitynib → niwolumab → kabozantynib,*
- *pazopanib → niwolumab → kabozantynib,*
- *interferon α → aksytynib → niwolumab,*
- *sunitynib → ewerolimus → niwolumab,*
- *sunitynib → aksytynib → niwolumab,*
- *sunitynib → kabozantynib → niwolumab,*
- *pazopanib → ewerolimus → niwolumab,*
- *pazopanib → aksytynib → niwolumab,*
- *pazopanib → kabozantynib → niwolumab.*

Zastosowanie kabozantynibu w 3 linii leczenia MZ i NFZ uważa za pozarejestacyjne (off-label).

Obecnie, niwolumab w III linii leczenia jest stosowany tylko po schemacie interferon α → sorafenib/pazopanib. Po zastosowaniu w ramach leczenia raka nerkowokomórkowego w I linii sunitynibu lub pazopanibu i sekwencyjnie, w ramach leczenia II linii - niwolumabu, gdy pacjent spełnia kryteria wykluczenia z leczenia niwolumabem i nie ma możliwości zastosowania innego



leku w ramach leczenia III linii. Podobnie, nie ma obecnie możliwości zastosowania niwolumabu w III linii leczenia.

Proponowana zmiana umożliwi stosowanie kabozantynibu po niwolumabie, stosowanym w II linii oraz umożliwi zastosowanie w III linii niwolumabu u pacjentów leczonych w II linii kabozantynibem, niezależnie od rodzaju leków stosowanych w I linii. Zasadą ma być tylko nie powtarzanie danego leku, jeżeli był on stosowany we wcześniejszej linii leczenia.

Dowody naukowe

Kabozantynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem licznych receptorów kinaz tyrozynowych, związanych ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Niwolumab jest przeciwciałem anty PD-1, dającym możliwość zwalczania nowotworu przez limfocyty pacjenta. Oba leki są stosowane w przypadkach zaawansowanego raka nerki, opornego na dotychczasowe leczenie.

Odnaleziono tylko jedno prospektywne badanie odnoszące się do zastosowania kabozantynibu w III linii leczenia. Jest to RCT METEOR (publikacje Choueiri 2015 i Choueiri 2016), - badanie fazy III, randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych, porównujące kabozantynib z ewerolimusem u pacjentów po nieskuteczności, wcześniej stosowanych terapii, celowanych na kinazy tyrozynowe receptorów czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF-TKI). Jest to badanie rejestracyjne dla kabozantynibu we wskazaniu rak nerkowokomórkowy. Wszyscy pacjenci w RCT METEOR, przed podaniem kabozantynibu/ewerolimusu otrzymywali uprzednią terapię przeciwnowotworową za pomocą VEGFR TKI, m.in. pazopanib i sunitynib. Ponadto, 4-6% osób w każdej z grup otrzymywało uprzednio przeciwciało monoklonalne – niwolumab, co pozwala przypuszczać, że niewielki odsetek pacjentów w RCT METEOR otrzymywał kabozantynib po niwolumabie i po przynajmniej jednym kursie terapii VEGFR TKI. Brak jest danych nt. liczby pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwnowotworową, gdy kabozantynib był podawany w III linii ściśle w schemacie sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib. Nie przedstawiono wyników badania METEOR w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy kabozantynib był podawany w III linii w schemacie sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib). Brak dokładnych danych uniemożliwia wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego w III linii (po niwolumabie i pazopanibie/sunitynibie).

Odnaleziono też tylko jedno badanie kliniczne, odnoszące się do zastosowania niwolumabu m.in. w III linii leczenia oraz dwie publikacje opisujące badanie

skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu, stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki we włoskim programie wczesnego dostępu do niwolumabu w raku nerkowokomórkowym (Giorgi 2018 i Vitale 2018). W badaniu tym część pacjentów otrzymywała schematy podlegające ocenie, z niwolumabem podawanym jako III linia leczenia. Badanie Check Mate 025 jest to badanie będące wieloośrodkową, otwartą, randomizowaną próbą kliniczną, przeprowadzoną w schemacie 2 grup równoległych. Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST, leczeni jednym (72% badanych pacjentów) lub dwoma (28% badanych pacjentów) lekami antyangiogennymi. Wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała sunitynib (59%), pazopanib (30%) lub aksytynib (12%). Łącznie w badaniu wzięło udział 821 pacjentów: 410 w ramieniu niwolumabu oraz 411 w ramieniu ewerolimusu. Wszyscy pacjenci w RCT Check Mate 025, przed podaniem niwolumabu/ewerolimusu otrzymywali uprzednią terapię antyangiogenną - sunitynibem, pazopanibem lub aksytynibem w jednym lub dwóch (II linia) (28%) schematach terapeutycznych. Pozwala to przypuszczać, że w badaniu Check Mate 025 uczestniczyła część osób (ok. 30%), która mogła otrzymywać niwolumab w III linii leczenia w wybranych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu, tj.: sunitynib \rightarrow aksytynib \rightarrow niwolumab; pazopanib \rightarrow aksytynib \rightarrow niwolumab. Jednym z kryteriów włączenia do badania była wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami, stosowanymi w ramach terapii systemowej (w tym leczenie cytokinami, chemioterapią). Oznacza to, że w badaniu mogli uczestniczyć pacjenci, którzy otrzymywali przed podaniem niwolumabu/ewerolimusu także np. interferon α w ocenianym schemacie: interferon α \rightarrow aksytynib \rightarrow niwolumab. Jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z udziału w badaniu było m.in. wcześniejsze leczenie lekami z grupy inhibitorów mTOR (np. ewerolimus), przez co nie ma dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu stosowanego w III linii leczenia w schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu, tj.: pazopanib \rightarrow ewerolimus \rightarrow niwolumab i sunitynib \rightarrow ewerolimus \rightarrow niwolumab. W badaniu nie uczestniczyły osoby, które mogłyby otrzymywać połączenie następujących substancji: sunitynib \rightarrow kabozantynib \rightarrow niwolumab i pazopanib \rightarrow kabozantynib \rightarrow niwolumab, przez co nie ma dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu, stosowanego w III linii leczenia w schematach podlegających ocenie. Nie przedstawiono wyników badania Check Mate 025 w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy niwolumab był podawany w III linii w ściśle określonych schematach podlegających

przedmiotowej ocenie. W publikacjach opisujących badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki we włoskim programie wczesnego dostępu do niwolumabu w raku nerkowokomórkowym (Giorgi 2018 i Vitale 2018), wykazano, że podanie niwolumabu w III linii leczenia pozwalało na osiągnięcie następujących efektów: odpowiedź całkowita na leczenie (ang. complete response, CR) została odnotowana w przypadku 3 pacjentów (0,8%), częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR) została odnotowana w przypadku 87 pacjentów (22,4%), choroba stabilna (ang. stable disease, SD) została odnotowana w przypadku 124 pacjentów (31,9%), natomiast choroba postępująca (ang. progressive disease, PD) została odnotowana u 141 pacjentów (36,2%). Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) wyniósł 23,1% (90 os. z 389) w całkowitej próbie z badania oraz 25,4 % (90 os. z 355) w próbie pacjentów, dla których były dostępne wyniki co najmniej jednej oceny odpowiedzi na leczenie. Odsetki odpowiedzi były zbliżone bez względu na rozpatrywaną subpopulację, tj. wiek, histologia zmiany nowotworowej, wcześniejsze terapie, obecność przerzutów nowotworowych do kości i mózgu. W publikacje Vitale 2018, w której porównano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania niwolumabu w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 70 lat oraz ≥ 75 lat do wyników osiągniętych dla całej próby z badania obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) wyniósł 23% dla wszystkich pacjentów, 27% dla pacjentów w wieku ≥ 70 lat oraz 28% dla pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Choroba stabilna została osiągnięta odpowiednio u: 32%, 35% oraz 37% pacjentów w poszczególnych grupach. Przez wzgląd na kryteria włączenia pacjentów do badań, m.in. co najmniej jedna uprzednia terapia lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (nie ograniczając do, ale włączając w to: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab) oraz fakt, że osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi, jest prawdopodobne, że część pacjentów mogła otrzymywać któryś z ocenianych w niniejszym opracowaniu schematów z niewolumabem podawanym w III linii leczenia raka nerki, jednak nie jest pewne jaka to część. Nie przedstawiono wyników w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy niwolumab był podawany w III linii w ściśle określonych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu).

Stosowanie kabozatynibu obciążone jest klinicznie istotną toksycznością. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu METEOR, w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka,

zmęczenie oraz nudności. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zaliczano ból zlokalizowany w okolicy jamy brzusznej, wysięk w jamie opłucnej, biegunkę, nudności.

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia raka nerki. W wytycznych belgijskiej KCE wskazano tylko pierwszą i drugą linię leczenia ogólnoustrojowego u dorosłych. W wytycznych europejskiej ESMO oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej ograniczono się do trzech linii leczenia ogólnoustrojowego, a w wytycznych NCCN oraz SEOM nie wskazano, jaką liczbą linii terapii ogólnoustrojowej może być leczony pacjent z rakiem nerki. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wymieniają leki pierwszej linii oraz leki możliwe do zastosowania w dalszych liniach, a wytyczne SEOM wskazują na wytyczne dotyczące pierwszej linii leczenia oraz drugiej i kolejnych. W wytycznych NCCN w kolejnych liniach leczenia (po I linii leczenia ogólnoustrojowego) można zastosować m.in. kabozantynib (preferowany) i niwolumab. W wytycznych hiszpańskiej SEOM do leczenia ogólnoustrojowego pacjentów z rakiem nerki w II oraz kolejnych liniach leczenia stosuje się także kabozantynib i niwolumab. W wytycznych ESMO wskazano, że w III linii leczenia rekomendowane jest m.in. zastosowanie zarówno niwolumabu, jak i kabozantynibu. Jeżeli żadna z tych opcji nie jest dostępną, standardową opcją postępowania jest podanie ewerolimusu.

W wytycznych NCCN zastosowanie farmakoterapii podzielono na pierwszą linię leczenia oraz interwencje możliwe do zastosowania w dalszym leczeniu raka nerki (bez podziału na linie leczenia). Zarówno kabozantynib, jak i niwolumab zostały wymienione jako leki możliwe do zastosowania w dalszym leczeniu, po niepowodzeniu I. linii leczenia (kategoria 1, preferowane) u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającą komponentą raka jasnokomórkowego. W wytycznych SEOM w rozdziale dotyczącym leczenia ogólnoustrojowego w II. i kolejnych liniach leczenia, wskazano, że niwolumab oraz kabozantynib są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, nie sprecyzowano jednak, czy ma być to II., czy też kolejna linia leczenia. Wskazano również, że decyzja na temat tego, który z tych leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz przeciwwskazania do stosowania każdego z nich. W wytycznych ESMO wskazano, że w III linii leczenia pacjentów z rakiem nerki z przerzutami można zastosować zarówno niwolumab, jak i kabozantynib.

Problem ekonomiczny

Przy założeniu, że do leczenia kabozantynibem w III. linii będzie się kwalifikowało 110 osób, a do leczenia niwolumabem 166 osób, łączne koszty,

jakie będzie musiał ponieść płatnik wyniosą 112 mln 225 tys. zł. Oszacowania te dotyczą tylko kosztu substancji czynnej, co stanowi tylko część kosztów terapii.

Główne argumenty decyzji

Kabozantynib i nivolumab są to leki o udowodnionym działaniu, stosowane w przypadkach zaawansowanego raka nerki, opornego na dotychczasowe leczenie. Dowody na ich skuteczność w III. linii leczenia są opisane tylko w dwóch prospektywnych badaniach (po jednym odnośnie do każdego leku). Bardziej przekonujące dowody naukowe dotyczą ich skuteczności w II. linii leczenia raka nerki. Ponieważ obecnie, po nieskuteczności I. linii leczenia, stosuje się leczenie sekwencyjne, bez podziału na kolejne linie leczenia, powinno się udostępnić omawiane leki, jako ostatnią szansę uzyskania remisji u pacjentów z rakiem nerki opornym na dotychczasowe leczenie. Obecnie, nivolumab w III. linii leczenia jest stosowany po schemacie interferon α \rightarrow sorafenib/pazopanib. Nie ma uzasadnienia na pozbawianie możliwości zastosowania kabozantynibu/nivolumabu w III. linii leczenia u pacjentów leczonych wcześniej według innych schematów.

Uwagi Rady

W 2017 r. Prezes Agencji uznał za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib), ale pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.

Refundacja kabozantynibu i nivolumabu w III. linii leczenia raka nerki spowoduje znaczny wzrost wydatków płatnika, więc konieczne jest znaczne obniżenie kosztów terapii poprzez renegocjacje warunków objęcia refundacją poszczególnych leków.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie nr: OT.4320.14.2018 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, data ukończenia: 14 sierpnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 224/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku
w sprawie oceny zasadności zmiany kryterium kwalifikacji
w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną zmianę kryterium kwalifikacji w programie leczenia raka nerki (dla wszystkich leków w programie prócz temsyrolimusu) z „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)”, poprzez następujące doprecyzowanie: „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej), z wyjątkiem sytuacji gdy:

- a) śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania nefrektomii;*
- b) w badaniach obrazowych wykonanych przed zabiegiem jednocześnie wykazano niemożność wykonania nefrektomii w powodu znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu (wymagane szczegółowe uzasadnienie braku możliwości wykonania nefrektomii przez urologa, potwierdzone opinią konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii)”.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem dotyczy zmian w PL, dotyczących zasadności zmiany kryterium kwalifikacji do programu leczenia raka nerki, w którym warunkiem jest „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)”. Zapisy obecnego programu lekowego uniemożliwiają włączenie chorych, u których nie wykonano nefrektomii (nie dotyczy to temsyrolimusu i interferonu α).

Propozycja zmiany dotyczy doprecyzowania tego warunku, który będzie zmieniony na: „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej), z wyjątkiem sytuacji gdy: a) śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania nefrektomii; b) w badaniach obrazowych, wykonanych przed zabiegiem, jednocześnie wykazano niemożność wykonania nefrektomii w powodu znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu (wymagane szczegółowe uzasadnienie braku możliwości wykonania nefrektomii przez urologa, potwierdzone opinią konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii).”

Zaproponowane zmiany umożliwią włączenie pacjentów do programu lekowego leczenia raka nerki w przypadkach, kiedy wykonanie nefrektomii nie



jest możliwe, co rozszerzy populację leczoną w ramach programu. Z pisma przekazanego Agencji przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej wynika, iż brak możliwości zakwalifikowania do programu z powodu niewykonania nefrektomii dotyczy około 15% chorych.

Dowody naukowe

W wytycznych NCCN wskazano, że zastosowanie farmakoterapii (w I. oraz kolejnych liniach leczenia) w przypadku braku nefrektomii (częściowej lub radykalnej) jest możliwe u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającym komponentem raka jasnokomórkowego:

- z nowotworem w stadium zaawansowania T1a, z nawrotem choroby, po ablacji z nadzorem lub po nadzorze,
- z nowotworem w stadium zaawansowania T1b po nadzorze,
- z nowotworem w stadium zaawansowania IV, po nefrektomii cytoredukcyjnej, a także w przypadku gdy zmiana nowotworowa jest zmianą nieresekcyjną.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) wskazano, że leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na raka nerki, nie mniej jednak w dokumencie tym, nie odniesiono się do warunku przeprowadzenia nefrektomii (częściowej, czy też radykalnej) przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. W wytycznych określono, że wyniki badań wykazały, że przeprowadzenie nefrektomii przed wdrożeniem leczenia interferonem wiązało się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi otrzymującymi immunoterapię bez wcześniejszej nefrektomii. Przeprowadzenie nefrektomii może u części chorych wpłynąć na poprawę rokowania. W wytycznych europejskiego ESMO wskazano, że w przypadku leczenia raka nerki z przerzutami, nefrektomia cytoredukcyjna jest rekomendowana u osób z dobrym stopniem sprawności, nie jest natomiast rekomendowana u pacjentów z małą sprawnością. Wytyczne nie odnoszą się natomiast do dalszej farmakoterapii u takich pacjentów. W wytycznych hiszpańskiej SEOM oraz belgijskiej KCE nie odniesiono się do warunku przeprowadzenia nefrektomii (częściowej, czy radykalnej) przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. W wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wskazano, że zastosowanie farmakoterapii (w I. oraz kolejnych liniach leczenia) w przypadku braku nefrektomii (częściowej lub radykalnej) jest możliwe u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającym komponentem raka jasnokomórkowego.

Argumenty przemawiające za przeprowadzeniem nefrektomii w mRCC to: kontrola objawów z pierwotnego guza, wyniki badań III. fazy wykazały korzyść

odnośnie do przeżycia całkowitego u pacjentów po nefrektomii, resekcja opornych klonów (ang. resection of resistant clones), odnotowano długoczasową remisję po chirurgicznej resekcji mRCC, pacjenci po nefrektomii stanowili 90% populacji w badaniach RCT nad lekami na mRCC. Argumenty przemawiające przeciw przeprowadzeniu nefrektomii w mRCC wg. Vaishampayan 2016: powikłania pooperacyjne, nie wykazano korzyści z przeprowadzenia nefrektomii w przypadku terapii celowanych, brak nefrektomii nie ma związku z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie terapią systemową, konieczność przeprowadzenia nefrektomii opóźnia wdrożenie terapii systemowej, upośledzenie klirensu kreatyniny, zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego, jest mało prawdopodobne, aby pacjenci z chorobami współistniejącymi i niskim poziomem sprawności odnieśli korzyść z przeprowadzenia nefrektomii. W odniesieniu do braku korzyści z przeprowadzenia nefrektomii w przypadku terapii celowanych, jeden z ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii wskazał, że było przeprowadzane jedno badanie (CARMENA – dot. podania sunitynibu u pacjentów bez nefrektomii i po nefrektomii), jednak jego wyniki nie uzasadniają zmiany dotychczasowego postępowania (tj. odejścia od konieczności przeprowadzania nefrektomii). Badanie to przedstawiono jedynie w postaci doniesienia podczas konferencji i nie zostało ono opublikowane w pełnej postaci. Kwalifikowano do niego chorych z kategorią rokowania pośredniego lub niekorzystnego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane, po włączeniu 456, zamiast 576 chorych. U 16% chorych leczonych pierwotnie sunitynibem wykonano odroczonej nefrektomię.

Wytyczne NCCN 2018 uzależniają postępowania z rakiem nerki od stopnia zaawansowania nowotworu:

- stadium I (pT1a) – częściowa nefrektomia (preferowana) lub radykalna nefrektomia (w przypadku braku możliwości wykonania nefrektomii częściowej lub centralnej lokalizacji guza) lub aktywny nadzór (możliwy do rozważenia u wybranych pacjentów – ang. active surveillance) lub ablacja guza (możliwa do rozważenia u wybranych pacjentów);
- stadium I (pT1b) – częściowa lub radykalna nefrektomia. Terapią uzupełniającą leczenie raka nerki w I stadium zaawansowania (pT1a, p1b) jest nadzór (ang. surveillance);
- stadium II oraz III – radykalna lub częściowa nefrektomia, jeżeli jest klinicznie akceptowalna.;
- stadium IV – nefrektomia z metastazektomią (w przypadku potencjalnie resekcyjnej zmiany u pacjentów z oligometastatyczną postacią choroby) lub usunięcie przerzutów techniką ablacji (wśród pacjentów niebędących kandydatami do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego), w tych

przypadkach klinicznych w razie nawrotu proponuje się postępowanie opisane poniżej;

- *nefrektomia cytoredukcyjna (u wybranych pacjentów z wieloma przerzutami – dalsze leczenie zgodnie z poniższym opisem) u pacjentów z nieresekcyjną zmianą nowotworową należy zaproponować inne leczenie.*

U wszystkich pacjentów z dominującym komponentem jasnokomórkowego raka nerki w I, II, III i IV stadium zaawansowania, po nawrocie choroby po leczeniu chirurgicznym, a także wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania ze zmianą nieoperacyjną, terapią I linii mogą być wszystkie leki stosowane w omawianym programie lekowym, w tym kabozantynib.

Problem ekonomiczny

Usunięcie nerki jest najczęściej procedurą jednorazową i niezbyt kosztowną, więc jej koszt nie stanowi dużego problemu ekonomicznego. Włączenie do Programu chorych bez nefrektomii zwiększy liczbę leczonych o 15%, co zwiększy koszt leczenia o ponad 15%, gdyż większość z nich będzie otrzymywać leki III linii.

Główne argumenty decyzji

U około 15% pacjentów z rakiem nerki nie można wykonać nefrektomii i nie powinni być oni pozbawieni możliwości zastosowania terapii niezabiegowych. Jest to zgodne z badaniami klinicznymi i rekomendacjami międzynarodowych towarzystw naukowych.

Przedmiot zlecenia

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 2018 r., poz. 1510.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.468.2018.1.ISO z dnia 25 lipca 2018 r.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

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 2018 r., poz. 1510.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.14.2018 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, data ukończenia: 14 sierpnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 227/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej fingolimod we wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną fingolimod w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” we wskazaniach pozarejestacyjnych: dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Przedmiotem opinii jest ocena zasadności objęcia refundacją substancji czynnej fingolimod we wskazaniach pozarejestacyjnych (dzieci w wieku 12-18 lat), w ramach programu lekowego, który dotychczas skierowany był wyłącznie do osób dorosłych.

Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1, który blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją i zmniejszonym nasileniem zmian zapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych z SM (sclerosis multiplex, stwardnienie rozsiane). Polska należy do krajów wysokiej chorobowości na SM, jednak w populacji pediatrycznej jest to względnie rzadka choroba (chorobowość wynosi ok. 2 do 10 przypadków/100 tys. rocznie, co stanowi ok. 3-5% SM stwierdzanego u dorosłych).

Fingolimod jest lekiem o udowodnionej, ale umiarkowanej skuteczności w leczeniu SM w populacji osób dorosłych (jako leki skuteczniejsze wskazywane są: alemtuzumab i natalizumab). Jego zaletą jest doustna forma podania. Szczególnie korzystny wydaje się w populacji pacjentów ze stwierdzonymi przeciwciałami anti-JCV.

W odniesieniu do populacji pediatrycznej odnaleziono nieliczne dowody, w tym jedno badanie RCT, którego wstępne wyniki wskazują na wysoką skuteczność fingolimidu w porównaniu z interferonem w leczeniu SM u dzieci w zakresie zmniejszenia częstości rzutów (ponad 50%), mniejszej liczby nowych ognisk, rzadszych nawrotów, a nawet niewielką redukcję stopnia zmian zanikowych



w mózgu związanych z SM. Brak jednak dostępu do pełnego raportu z badania, co uniemożliwia prawidłową ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania wnioskowanej substancji w populacji pediatrycznej. Poważnym ograniczeniem analizy jest również brak porównań z natalizumabem (właściwym komparatorem), który może być lekiem skuteczniejszym i jest aktualnie refundowany w populacji pediatrycznej. Brak jest rekomendacji refundacyjnych we wnioskowanym wskazaniu dla fingolimodu.

W zakresie bezpieczeństwa fingolimod wykazuje wysokie ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym bradyarytmii, zakażeń układu oddechowego, limfopenii oraz nowotworów skóry.

Ze względu na brak dostatecznej liczby danych (epidemiologia, dawkowanie) nie można było oszacować wpływu refundacji fingolimodu w ocenianym wskazaniu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Uwagi Rady

Do chwili publikacji pełnotekstowej badania klinicznego PARADIGMS rozważyć należy objęcie programem lekowym populacji pediatrycznej ograniczonej do nosicieli wirusa JCV, u których nie można stosować natalizumabu.

Ze względu na zauważalne rozbieżności w danych epidemiologicznych i założeniach programu lekowego skierowanego do osób dorosłych, Rada sugeruje wprowadzenie rejestru chorych na stwardnienie rozsiane zarówno w populacji pediatrycznej, jak i w populacji osób dorosłych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLR.4604.464.2018.PB z dnia 7 lipca 2018, dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej fingolimod, we wskazaniach pozarejestacyjnych, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr OT.4320.15.2018 „Fingolimod w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia”, data ukończenia: 16 sierpnia 2018 r.