



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Protokół nr 32/2018
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 27 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. Tomasz Pasierski
6. Rafał Suwiński
7. Piotr Szymański - prowadził posiedzenie
8. Andrzej Śliwczyński
9. Artur Zaczyński

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) nie obecni na posiedzeniu:

1. Anna Gręziak

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego: „LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJE RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10 C61)” w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Xofigo (Radium dichloridum Ra223).
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z użyciem fotouczulacza (TURBT-PDD)”.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku 177Lu-DOTATATE (177 Lu Oxodotreotide) we wskazaniu: nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu:



rozsiały rak języka (ICD-10 C02.8) - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi.

9. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.

10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Piotr Szymański.

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

Ad 3. Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do tematów objętych czwartym i ósmym punktem porządku obrad oraz zawniósł o wyłączenie go z udziału w dyskusji i głosowania w tym zakresie. Rada jednogłośnie przychyliła się do złożonego wniosku. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 4. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.15.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana”.

Decyzją prowadzącego posiedzenie w dalszej kolejności Rada wysłuchała prezentacji analitycznej objętej 5 punktem porządku obrad.

Ad 5. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z opracowania nr: OT.4320.16.2018 „Raport dotyczący oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: «Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)»”.

c.d. Ad 4. W dalszej części Rada wysłuchała stanowiska przedstawiciela pacjentów. Przedstawił historię choroby pacjenta z rakiem prostaty o wysokim stopniu złośliwości, u którego pomimo leczenia nastąpiła progresja choroby. W wyniku przyjmowania leku Xtandi jakość życia pacjenta szybko uległa poprawie, wrócił do aktywności zawodowej, a w rezultacie stwierdzono cofnięcie choroby. Skierował także prośbę do Rady o poszerzenie dostępności ocenianego leku do pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty.

Następnie propozycję stanowiska przedstawił Michał Myśliwiec, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska Rady. Poinformował, że enzalutamid jest refundowany w drugiej linii leczenia raka gruczołu krokowego, co potwierdza w pewnym sensie jego pozytywne działanie. Podkreślił, że jest lekiem o podobnej skuteczności do obecnie stosowanego u tych pacjentów octanu abirateronu, który jest o [redacted]. Preparat Xtandi otrzymał w 2015 r. warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT we wskazaniu tożsamym do wnioskowanego, pod warunkiem obniżenia ceny leku. W związku z powyższym zarekomendował pozytywne stanowisko pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia co najmniej [redacted]. Wyjaśnił, że jedyną zaobserwowaną w badaniu różnicą pomiędzy ww. lekami jest częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych wynikających ze stosowania enzalutamidu, nie kwalifikują się one jednak do działań ciężkich.

W ramach dyskusji Rada omówiła kwestie związane z kosztem leczenia pacjentów w przypadku zastosowania ocenianego leku w ramach I linii leczenia oraz niebezpieczeństwa związane z propozycją wnioskodawcy umieszczenia go w oddzielnym programie lekowym. Podniesiono także problem braku badań klinicznych porównujących oceniany lek z Bikalutamidem.

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. W głosowaniu nie brał udziału Rafał Suwiński, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów.

c.d. Ad 5. Propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii Rady. Zaznaczył, że leczenie radem jest kolejną opcją terapeutyczną chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację i jest ona obecnie dostępna w ramach programu lekowego. Natomiast propozycja zmiany w zapisach tego programu polega na zwiększeniu dopuszczalnego wymiaru węzłów chłonnych miednicy z 2 cm do 3 cm w osi krótkiej i jest ona zgodna z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego oraz z rekomendacjami klinicznymi. Zastrzeżenia natomiast budzi pojawienie się w lipcu 2018 roku rekomendacji EMA (*European Medicines Agency*), która nie została uwzględniona przez wnioskodawcę ze względu na czas jej pojawienia się. EMA zaleca ograniczenie stosowania omawianego preparatu do chorych, którzy przebyli dwie linie leczenia (w praktyce: chemioterapia i leczenie enzalutamidem lub abirateronem) lub do chorych, którzy nie mogą otrzymać takiego leczenia. Przestrzega ponadto przed jednoczesnym stosowaniem preparatu Xofigo wraz z octanem abirateronu i kortykosteroidami ze względu na pojawienie się nowych informacji co do bezpieczeństwa stosowania omawianego leku. Praktyka pokazuje, że zastosowanie takiego radioizotopu, który ma mniejsze lub większe działanie supresyjne na szpik, zamyka chorym drogę do leczenia mniej toksycznymi, a być może bardziej skutecznymi preparatami czy za pomocą chemioterapii. W jego ocenie proponowana zmiana jest bardzo poważna i znacząco zmienia miejsce ocenianego leku w schemacie leczenia. Ryzykownym byłoby rozszerzenie populacji chorych równocześnie nie zawężając jej stosownie do zaleceń EMA. W związku z powyższym zarekomendował negatywną opinię Rady.

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 6. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: WS.430.6.2018 „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)”.

Następnie propozycję stanowiska przedstawił Artur Zaczyński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu stanowiska Rady. Zaznaczył, że chirurgia oparta na źródłach światła innej barwy niż widzialne jest przyszłością. Podkreślił, że zlecenie dotyczy zakwalifikowania danego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, które jest już świadczeniem gwarantowanym. Zwrócił też uwagę na fakt, że okres półtrwania fotouczulacza wynosi ok. 72 godziny, co w niektórych przypadkach może pozwolić na wykonanie interwencji w krótkim odstępie po procedurze diagnostycznej oraz redukcję kosztów procedury o koszt fotouczulacza. Wątpliwości budzi użycie w nazwie świadczenia pojęcia światła niebieskiego, które jego zdaniem spowoduje zawężenie technik operacyjnych do producenta endoskopów z użyciem światła niebieskiego. W związku z powyższym, zarekomendował negatywne stanowisko Rady.

W ramach dyskusji Rada omówiła kwestie związane z innymi dostępnymi źródłami światła, nie wymagającymi użycia fotouczulacza, sposobami na zwiększenie dostępności do tego typu metod leczenia, brakiem opinii ekspertów w tym temacie oraz wątpliwościami dotyczącymi wyceny i wpływu na budżet. Rada przychyliła się do propozycji negatywnego stanowiska.

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

Ad 7. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z opracowania nr: OT.422.31.2018 „177Lu DOTATATE (lutetu oksodotreotyd) we wskazaniu niejedochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73)”.

Następnie propozycję opinii przedstawił Tomasz Pasierski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii Rady. Przygotował propozycję negatywnej opinii oraz zaznaczył, że w jego ocenie to jeden z najsłabszych i najmniej uzasadnionych wniosków o zasadność finansowania produktu leczniczego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, jakie do tej pory Rada opiniowała. W chwili obecnej nie ma dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji w raku pęcherzykowym tarczycy. Produkt leczniczy zarejestrowany w EMA jest przeznaczony do leczenia guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego z ekspresją receptorów somatostatyny, u dorosłych.

W ramach dyskusji Rada omówiła kwestie wskazań, w których oceniany produkt leczniczy jest stosowany oraz kosztów terapii.

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 8. Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z opracowania nr: OT.422.30.2018 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8)”.

Następnie propozycję opinii przedstawił Andrzej Śliwczyński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego do przygotowania projektu opinii Rady. Przygotował propozycję pozytywnej opinii. Podkreślił jednak, że lek Opdivo był oceniany dwukrotnie i otrzymał pozytywne rekomendacje Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją w ramach programu lekowego, dlatego w jego ocenie finansowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest zasadne do chwili objęcia refundacją w ramach programu lekowego.

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. W głosowaniu nie brał udziału Rafał Suwiński, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów.

Ad 9. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 24 września 2018 r.

Ad 10. Prowadzący posiedzenie Piotr Szymański zakończył posiedzenie Rady o godzinie 12:23.

Protokół sporządził Piotr Szymański
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....
(data i podpis)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Astellas Pharma Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Astellas Pharma Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 82/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku

w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem stosowania leku we wszystkich refundowanych wskazaniach, w ramach jednego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” oraz obniżenia kosztów terapii [redacted]. Tym samym Rada Przejrzystości uważa propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z 7.06.2018 r. 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. Enzalutamid (ENZ) jest inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy, stosowanym w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację. Jest to rak, który charakteryzuje się progresją choroby, potwierdzoną badaniami laboratoryjnymi lub obrazowymi, pomimo niskiego, czyli kastracyjnego stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego < 50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l). Preparat Xtandi (enzalutamidum) otrzymał w 2015 r. warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa (stanowisko RP było negatywne) we wskazaniu tożsamym do wnioskowanego, pod warunkiem obniżenia ceny



do zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed wysokimi kosztami związanymi z refundacją. Natomiast w 2017 r. lek Xtandi otrzymał pozytywne rekomendacje zarówno Agencji, jak i stanowisko Rady Przejrzystości dla zastosowania go w II linii leczenia raka gruczołu krokowego.

Dowody naukowe

Obecnie jedyną terapią refundowaną i stosowaną u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, o kryteriach programu zbliżonych do programu wnioskowanego, jest octan abirateronu (AA), hamujący enzymy biorące udział w syntezie androgenów.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ENZ a AA w odniesieniu do całkowitego przeżycia, częstości zgonów, większości ocenianych domen kwestionariusza oceny jakości życia FACT-P oraz czasu do pogorszenia jakości życia. Różnica pomiędzy terapiami w odniesieniu do jakości życia względem wartości początkowych oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P (wynik ogółem) była istotna statystycznie na korzyść ENZ (przyjmując wartości z publikacji Loriot 2015). ENZ cechuje wyższa skuteczność w porównaniu z AA w odniesieniu do redukcji ryzyka progresji, ocenianej na podstawie badania radiograficznego i stężenia PSA, wydłużenia czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej oraz wpływu na stan emocjonalny chorych – brak jest jednak wyników bezpośredniego porównania obu leków a różnicę wykazaną wyłącznie w porównaniach pośrednich.

Badania obserwacyjne nie potwierdzają wniosku płynącego z porównania wyników badań PREVAIL i COU-AA-302, jakoby terapia ENZ w porównaniu do terapii AA istotnie statystycznie wydłużała czas przeżycia wolnego od progresji, oceniany na podstawie stężenia PSA lub badania radiograficznego (Terada 2017, Matsubara 2017).

W badaniach obserwacyjnych potwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zgonów, czasu przeżycia całkowitego, zmiany jakości życia (oprócz lęku, który istotnie statystycznie rzadziej występował w grupie ENZ).

Przeprowadzenie porównania poprzez wspólną referencję – placebo – cechuje się wieloma ograniczeniami i budzi wątpliwości, gdyż wyniki w grupach placebo różnią się od siebie w zależności od badania. Zaobserwowane różnice mogły wynikać z wpływu prednizonu (lub prednizolonu) na ocenę punktów końcowych w badaniu COU-AA-302 (wszyscy chorzy stosowali placebo i glikokortykosteroidy). Ponadto, badania PREVAIL i COU-AA-302 były heterogeniczne m.in. pod względem okresu raportowania danych, okresu obserwacji oraz definicji punktów końcowych, więc wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego obarczone jest dużą dozą niepewności. Profil

bezpieczeństwa ENZ jest mniej korzystny niż AA w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ENZ i AA w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych ogółem.

Retrospektywne badania obserwacyjne wskazują na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem ≥ 3 . stopnia, utraty łaknienia oraz występowania zmęczenia (dowolnego i ≥ 3 . stopnia) w grupie ENZ w porównaniu z AA.

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy wskazują, że enzalutamid, stosowany w raku gruczołu krokowego przed zastosowaniem chemioterapii, [REDACTED]

Oszacowane przez analityków Agencji ceny progowe są [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Xtandi (enzalutamid) nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego, także w wariancie z RSS. Dodatkowo istnieje ryzyko niedoszacowania liczebności populacji docelowej.

Główne argumenty decyzji

Enzalutamid jest lekiem o podobnej skuteczności jak AA w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację. Działania niepożądane ENZ występują częściej w porównaniu z AA. Warunkiem refundacji Xtandi powinno być obniżenie kosztów [REDACTED].

Nie ma uzasadnienia dla wprowadzania nowego programu leczenia opornego na kastrację raka prostaty – wszystkie refundowane interwencje powinny być stosowane w ramach jednego programu.

.....
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.4331.15.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują

objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana”. Data ukończenia: 16 sierpnia 2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma 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 2014, poz. 782 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: Astellas Pharma Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 228/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku
w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach
programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu
krokowego (ICD-10 C61)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadną proponowaną zmianę w zapisach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Warunkiem koniecznym wprowadzenia do programu lekowego proponowanej zmiany byłoby, zdaniem Rady, jednoczesne wprowadzenie zmian uwzględniających zalecenia European Medicines Agency (EMA/500948/2018) z dnia 27 lipca 2018 r., związane z bezpieczeństwem stosowania leku.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), pismem z dnia 03.08.2018 r., znak PLA.4604.514.2018.MB (data wpływu do AOTMiT 03.08.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące przygotowania opinii na temat oceny populacji pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo (Radium dichloridum Ra223), w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, po wprowadzeniu zmian dotyczących jednego z kryteriów kwalifikacji do leczenia tym lekiem. Proponowana zmiana obejmuje wielkość przerzutów do węzłów chłonnych miednicy, zdefiniowaną w pkt. 4.1. ppkt 6 ww. programu lekowego (zwiększenie dopuszczalnego wymiaru węzłów chłonnych miednicy z 2 cm w osi krótkiej do 3 cm w osi krótkiej).

Dowody naukowe

Analitycy AOTMiT zidentyfikowali 8 opublikowanych w formie pełno-tekstowej badań dotyczących omawianego zagadnienia. W 4 badaniach (Saad 2016, Shore 2018, Sartor 2017, Sartor 2018) kryteria wyłączały pacjentów z limfadenopatią o wymiarze powyżej 6 cm w osi krótkiej. Natomiast w badaniu rejestracyjnym ALSYMPCA, które stanowiło główne odniesienie dla analiz farmakoekonomicznych dotyczących omawianego leku, z badania wykluczano



pacjentów ze złośliwą limfadenopatią o wymiarze powyżej 3 cm w osi krótkiej, co odpowiada proponowanej w zleceniu Ministra Zdrowia zmianie kryteriów włączenia do leczenia preparatem Xofigo w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

W pozostałych dwóch badaniach (Nilsson 2007, Uemura 2017) kryteria ogólnie odnoszą się do obecności limfadenopatii bez precyzowania rozmiaru węzłów chłonnych.

Jednocześnie, analitycy AOTMiT zidentyfikowali rekomendację European Medicines Agency (EMA/500948/2018) z dnia 27 lipca 2018 r., w której zaleca się ograniczenie stosowania preparatu Xofigo do chorych, którzy przebyli dwie linie leczenia systemowego z powodu uogólnionego raka gruczołu krokowego lub do chorych, którzy nie mogą otrzymać takiego leczenia. EMA przestrzega ponadto przed jednoczesnym stosowaniem preparatu Xofigo wraz z octanem abirateronu (Zytiga) i kortykosteroidami. Wydanie rekomendacji uwarunkowane było nowymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania leku.

Problem ekonomiczny

Biorąc pod uwagę brak możliwości dostosowania analizy wpływu na budżet wnioskodawcy do proponowanej zmiany oraz brak opinii ekspertów nie można było oszacować jej wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Główne argumenty decyzji

Proponowana zmiana w zapisach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” polegająca na zwiększeniu dopuszczalnego wymiaru węzłów chłonnych miednicy z 2 cm w osi krótkiej do 3 cm w osi krótkiej jest zgodna z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego ALSYMPCA i zgodna z rekomendacjami klinicznymi. Jednocześnie, propozycja zmian w zapisach programu lekowego nie uwzględnia rekomendacji European Medicines Agency (EMA/500948/2018) z dnia 27 lipca 2018 r., w której zaleca się ograniczenie stosowania preparatu Xofigo do chorych, którzy przebyli dwie linie leczenia systemowego z powodu uogólnionego raka gruczołu krokowego lub do chorych, którzy nie mogą otrzymać takiego leczenia. EMA przestrzega ponadto przed jednoczesnym stosowaniem preparatu Xofigo wraz z octanem abirateronu (Zytiga) i kortykosteroidami. Zdaniem Rady, wprowadzenie zmiany dotyczącej dopuszczalnego wymiaru węzłów chłonnych w osi krótkiej bez uwzględnienia zmian zalecanych przez EMA negatywnie rzutowałoby na bezpieczeństwo stosowania leku.

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, z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLA.4604.514.2018.MB IK:1408893 z dnia 03 sierpnia 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 późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.16.2018 „Raport dotyczący oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: »Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)«”. Data ukończenia: 22.08.2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.
2. Zalecenia European Medicines Agency (EMA/500948/2018) z dnia 27 lipca 2018, *EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo.*



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 83/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego.

Problemem organizacyjnym świadczeniodawców jest sfinansowanie kosztów diagnostyki fotodynamicznej (PDD) – związanej głównie z kosztem fotouczulacza równoległe do realizacji procedury uretrocystoskopia i elektroresekcję guza (TURBT). Aktualna konstrukcja grupy nie uwzględnia możliwości sumowania kosztów fotouczulacza do zasadniczego kosztu wykonania procedury TURBT.

Zlecenie dotyczy zakwalifikowania danego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, które jednak jest już świadczeniem gwarantowanym (potwierdza to zdanie z karty problemu zdrowotnego: „Procedura cystoskopii diagnostycznej w świetle niebieskim z użyciem fotouczulacza została wprowadzona zarządzeniem Prezesa NFZ nr 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 roku i jest finansowana od 2014 roku w ramach JGP L26, tj. średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym - procedura 5.53.01.0001426”).



Dowody naukowe

Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność interwencji w odniesieniu do ograniczenia nawrotów choroby. Wytyczne odnalezione w wyniku przeglądu rozwiązań międzynarodowych w większości nie odnoszą się do stosowania diagnostyki fotodynamicznej. Wytyczne wskazują, że jeśli są dostępne udoskonalone techniki cystoskopowe (cystoskopia w świetle niebieskim), należy je rozważyć by zwiększyć wykrywalność i zmniejszyć ilość nawrotów. Należy odnotować, że istnieją technologie potencjalnie alternatywne dla poprawy wykrywania i leczenia ukrytych, niewidzialnych, ale groźnych i agresywnych postaci nienaciekającego raka pęcherza moczowego jak cystoskopia z zastosowaniem specjalnych instrumentów (źródło światła i optyk) umożliwiającą oglądanie zmian w pęcherzu przy pomocy innej długości światła, przy których nie stosuje się kosztownych fotouczulaczy. Trwają badania nad zastosowaniem fluoresceiny i hipercycyny jako fotouczulaczy.

Problem ekonomiczny

Możliwości oceny wpływu akceptacji technologii na budżet są ograniczone, w związku ze znacznymi rozbieżnościami w szacunkowej ocenie wielkości populacji możliwej do objęcia interwencją. Koszty związane z wdrożeniem świadczenia mogą się tym samym znacznie różnić. Dodatkowo, nie określono kosztów przeszkolenia personelu medycznego, a także kosztów wyposażenia oddziałów urologicznych, które musiałyby posiadać odpowiedni sprzęt i aparaturę medyczną, aby móc wykonywać zabieg elektroresekcji z fotouczulaczem. Według analityków Agencji, wnioskowane świadczenie należy poddać procesowi taryfikacji.

Główne argumenty decyzji

Rada uważa, w chwili obecnej, za niezasadne finansowanie wskazanej technologii ze względu na wątpliwości dotyczące zakwalifikowania danego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, biorąc pod uwagę jego wcześniejszą kwalifikację, brak procedury taryfikacji oraz wątpliwości dotyczące wyceny i tym samym wpływu na budżet.

Uwagi Rady

Mając na uwadze technologie obecnie stosowane i wdrażane w diagnostyce i leczeniu raka pęcherza moczowego, w przyszłości Rada sugeruje formułowanie opisów świadczeń w sposób pozwalający na niezawężanie technik operacyjnych w zależności od producenta leku bądź technologii.

Rada zwraca uwagę, że okres półtrwania fotouczulacza wynosi ok. 72 godziny, co w niektórych przypadkach może pozwolić na wykonanie interwencji

w krótkim odstępie po refundowanej procedurze diagnostycznej.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: WS.430.6.2018 „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotocuczulacza (TURBT-PDD)”, Warszawa, 22 sierpnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 229/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku 177Lu DOTATATE (lutetu oksodotreotydy) we wskazaniu: nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego 177Lu DOTATATE, 177Lu Oxodotreotide, roztwór, we wskazaniu: nowotwór złośliwy tarczycy (ICD- 10 C73).

Rada zwraca uwagę, że wniosek dotyczy niejodochwytnego raka pęcherzykowego tarczycy.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W Polsce obserwuje się ponad 1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. W 90% przypadków rak jest zróżnicowany i odpowiada na terapię jodem radioaktywnym.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt leczniczy zarejestrowany w EMA jest przeznaczony do leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami, postępujących, dobrze zróżnicowanych (G1 i G2) guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny, u dorosłych.

Jak dotychczas nie wykazano jednoznacznych korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii w raku pęcherzykowym tarczycy.

Produkt leczniczy nie jest uwzględniony w żadnej rekomendacji dotyczącej leczenia raka pęcherzykowego tarczycy. Technologia ta może mieć znaczenie jedynie paliatywne i nie można jest jej uznać za technologię ratującą życie.

Bezpieczeństwo stosowania

W związku z działaniem toksycznym na szpik kostny produktu leczniczego Lutathera, większość spodziewanych działań niepożądanych dotyczy układu krwiotwórczego: trombocytopenia (25%), limfopenia (22,3%), niedokrwistość



(13,4%), pancytopenia (10,2%). Inne często zgłaszane działania niepożądane obejmowały męczliwość (27,7%) i zmniejszenie łaknienia (13,4%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Dostępne dane wskazują, że u części chorych można uzyskać efekt paliatywny, jednak brak jednoznacznie udowodnionych istotnych korzyści zdrowotnych wystarczających, aby produkt zaakceptować do finansowania.

Konkurencyjność cenowa

Zalecany w wytycznych lenwatynib jest lekiem wielokrotnie droższym.

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

Koszt pełnej terapii obejmującej 2 cykle leczenia jest bardzo duży.

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

Dla tej grupy chorych nie jest dostępna w Polsce alternatywna technologia medyczna, jak np. zalecane w wytycznych lenwatynib i sorafenib.

Główne argumenty decyzji

W chwili obecnej brak jest dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji w raku pęcherzykowym tarczycy, jasno sformułowanych wskazań i czynników prognostycznych.

.....
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 późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.31.2018, „177Lu DOTATATE (lutetu oksodotreotyd) we wskazaniu niejedochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73)”.
Data ukończenia: 22 sierpnia 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 230/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg, we wskazaniu: rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8), do czasu objęcia refundacją w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nowotwory złośliwe języka są rzadkimi nowotworami, z zachorowaniami stanowiącymi ok. 0,5% u mężczyzn i 0,1% u kobiet. Pacjenci chorujący na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi, w tym chorzy na raka języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej, którzy wyczerpali wszystkie możliwości leczenia, mają bardzo złe rokowanie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu III fazy CheckMate 141 niwolumab istotnie statystycznie dominował nad klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP) w zakresie przeżycia całkowitego. Należy jednak odnotować, że choć w grupie niwolumabu ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie KCP, nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie przeżycia bez progresji choroby.

W niektórych wytycznych zaleca się niwolumab w nawrocie lub przerzutach raka płaskonabłonkowego zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi w drugiej linii leczenia u pacjentów, którzy mieli progresję w trakcie lub po chemioterapii zawierającej platynę (w oparciu o dowody kategorii 1 – wysokiej jakości).

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania zostało ocenione w procesie rejestracji leku. Lek jest oznaczony czarnym trójkątem, co oznacza monitorowanie jego stosowania.



Konkurencyjność cenowa

Brak alternatywnej technologii, poza standardową chemioterapią.

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

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministerstwa Zdrowia, produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) o mocy 100 mg (tożsamej z wnioskowaną) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34), rak nerki (ICD-10: C64), czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43), oporna i nawrotowa postać klasycznego chłoniaka Hodgkina

(ICD-10: C81). W związku z małą liczebnością populacji potencjalnie leczonej, zgodnie z wymienionym wyżej wskazaniem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych obciążenie płatnika publicznego można określić jako małe.

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

Brak alternatywnych technologii lekowych poza standardową chemioterapią.

Główne argumenty decyzji

Obecnie ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10: C02.8 finansowane są: paklitaksel, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid oraz metotreksat. Eksperci kliniczni nie wskazują alternatywnych technologii medycznych poza tymi, które finansowane są ze środków publicznych. Lek Opdivo był oceniany dwukrotnie i otrzymał pozytywne rekomendacje Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją w ramach programu lekowego. Finansowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest zasadne do chwili objęcia refundacją w ramach programu lekowego.

.....
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 późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.30.2018, „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8)”. Data ukończenia: 21 sierpnia 2018 r.