



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.40.2018.MKZ

Protokół nr 38/2018
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 15 października 2018 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencja)

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

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Michał Myśliwiec
4. Rafał Niżankowski
5. Tomasz Pasierski
6. Tomasz Romańczyk
7. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
8. Artur Zaczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Dariusz Tereszowski-Kamiński

Proponowany porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia, omówienie i zatwierdzenie porządku obrad, omówienie konfliktów interesów członków Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ocrevus (ocrelizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Replagal (agalzydaza alfa) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10 E75.2)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Erelzi (etanerceptum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera.
6. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
7. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:10.



Na wstępie prowadzący poinformował Radę, iż ekspert dopuszczony do udziału w posiedzeniu w zakresie drugiego tematu, przedstawił konflikt interesów, polegający na udziale w pracach komitetu sterującego badaniami Opera i Oratorio, związanych z ocrelizumabem. W związku z powyższym, został on poinformowany o możliwości odrzucenia przez Radę jego opinii w tym temacie.

Następnie, Rada jednogłośnie (8 osób za) przyjęła zaproponowany porządek obrad oraz żaden z jej członków nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Ocrevus (wniosek refundacyjny), stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

W trakcie prezentacji na posiedzenie przybył Jakub Pawlikowski i nie zadeklarował konfliktu interesów.

Propozycję stanowiska przedstawiła Anna Cieślik.

Rada wysłuchała opinii dopuszczonych do udziału w posiedzeniu:

- przedstawiciela pacjentów - Tomasza Połcia, Prezesa Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego,
- pacjentki - Katarzyny Muszyńskiej,
- eksperta z dziedziny medycyny - prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Selmaja, Przewodniczącego Doradczej Komisji Medycznej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego; Kierownika Katedry Neurologii Uniwersytetu Warmińsko Mazurskiego; Kierownika Medycyny Centrum Neurologii w Łodzi.

Odpowiadali oni również na pytania Rady.

W wyniku dyskusji, w której głos zabrali: Piotr Szymański, Anna Cieślik, Tomasz Romańczyk, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Artur Zaczyński, Anna Gręziak i Jakub Pawlikowski, sformułowano treść stanowiska, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 6 głosami za, przy 2 głosach przeciw (8 osób obecnych; Rafał Niżankowski opuścił posiedzenie Rady w trakcie dyskusji), uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Replagal (wniosek refundacyjny) w leczeniu choroby Fabry'ego.

Komentując prezentację analityków oraz w związku z udziałem w posiedzeniu eksperta i przedstawiciela pacjentów, głos zabrał Tomasz Romańczyk.

Rada wysłuchała opinii dopuszczonych do udziału w posiedzeniu:

- eksperta z dziedziny medycyny - prof. nadzw. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego z dziedziny pediatrii metabolicznej,
- przedstawiciela pacjentów – Krzysztofy Gołembiewskiej ze Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego.

Odpowiadały one także na pytania Rady.

Propozycję stanowiska przedstawił Tomasz Romańczyk.

Na posiedzenie wrócił Rafał Niżankowski.

W wyniku dyskusji, w trakcie której głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Piotr Szymański, Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Jakub Pawlikowski i Michał Myśliwiec, sformułowano treść stanowiska, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 5 głosami za, przy 3 głosach przeciw (8 osób obecnych; Artur Zaczyński nie brał udziału w głosowaniu, ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Erelzi (wniosek refundacyjny) w leczeniu pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Artur Zaczyński i Rafał Niżankowski.

Propozycję stanowiska przedstawił Artur Zaczyński.

Prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (9 osób za) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie dotyczących leku Darzalex (RDTL) w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera.

Propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski.

W formułowaniu treści opinii udział brali: Rafał Niżankowski i Michał Myśliwiec, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (9 osób za) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 12 listopada 2018 r.

Ad 7. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 12:50.

Protokół sporządził Piotr Szymański
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....
(data i podpis)



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 98/2018 z dnia 15 października 2018 roku

w sprawie oceny leku Ocrevus (ocrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, wyłącznie u chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie. Rada Przejrzystości wnioskuje o

Rada zwraca uwagę na konieczność ujednoczenia zapisów z aktualnie obowiązującym programem lekowym B46 i podjęcia działań mających na celu scalenie wszystkich programów leczenia stwardnienia rozsianego. Lek powinien być stosowany po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub u pacjentów dotychczas skutecznie leczonych ocrelizumabem przez przynajmniej rok. Zmiana leczenia z powodu objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego powinna być możliwa w każdym okresie leczenia.



Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)” preparatu Ocrevus, do stosowania u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii. Produkt leczniczy Ocrevus we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozszanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Dowody naukowe

Wykazano wyższą skuteczność okrelizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a. Porównania pośrednie sugerują, że okrelizumab jest co najmniej tak samo skuteczny jak fingolimod.

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z właściwym komparatorem. Wnioskowanie o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie terapii okrelizumabem w porównaniu z komparatorem na podstawie wyników przedstawionego porównania pośredniego obarczone jest dużą niepewnością (uwzględniono szerszą populację pacjentów niż wnioskowana).

Problem ekonomiczny

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aktywnymi komparatorami oraz ograniczenia dostępnych danych dla komparatorów (konieczność przyjmowania niepewnych założeń) przedstawione wyniki z analizy ekonomicznej są wysoce niepewne.

Szacowana urzędowa cena zbytu leku Ocrevus, [REDACTED]

[REDACTED]. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej [REDACTED].

Główne argumenty decyzji

Wykazano wyższą skuteczność okrelizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a. Porównania pośrednie sugerują, że okrelizumab jest co najmniej tak samo skuteczny jak fingolimod. Dotychczasowa, ograniczona czasowo praktyka kliniczna wskazuje, że lek jest relatywnie bezpieczny. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię

z aktywnymi komparatorami oraz ograniczenia dostępnych danych dla komparatorów (konieczność przyjmowania niepewnych założeń) przedstawione wyniki z analizy ekonomicznej są wysoce niepewne, [redacted].

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.4331.31.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w programie lekowym: »Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)«”. Data ukończenia: 4 października 2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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: (Roche Polska Sp. z o.o).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 99/2018 z dnia 15 października 2018 roku

w sprawie oceny leku Replagal (agalzydaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiole. 3,5 ml, kod EAN: 5909990999514, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i uznaje za zasadne finansowanie leku pod warunkiem wprowadzenia mechanizmu ograniczania wydatków płatnika publicznego (capping).

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- zamiast zapisu „ [redacted] ” zapis: [redacted] ”.
- [redacted].

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroba Fabry'ego jest chorobą lizosomalną dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, spowodowaną niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia (spichrzenia) glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych tj globotriaosyloceramidu (oznaczonego symbolem Gb3 lub GL-3, zwanego również triheksozydem ceramidu (CTH)), substratu glikosfingolipidowego dla α -galaktozydazy A.

Wyróżnia się postać klasyczną choroby (brak aktywności enzymu) oraz postać nie-klasyczną, w której symptomy pojawiają się w późniejszym okresie i dotyczą głównie jednego organu.

Agalzydaza alfa (AGA) katalizuje hydrolizę Gb3, odszczepiając końcową resztę galaktozy od cząsteczki. Leczenie enzymem spowodowało zmniejszenie



gromadzenia się Gb3 w wielu typach komórek, w tym w komórkach śródbłonna i śródmiąższowych. Agalzydaza alfa została wytworzona w hodowli komórek ludzkich, aby zapewnić profil glikozylacji u ludzi, który wpływa na wychwyty przez receptory fosforanu-6- mannozy na powierzchni komórek docelowych. Wniosek dotyczy długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Replagal ma być podawany w dawce [REDACTED].

Dowody naukowe

Chorobę Fabry'ego leczy się przyczynowo oraz objawowo. Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby. Leczenie przyczynowe, polega na prowadzeniu enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy, ERT), czyli podawaniu rekombinowanego analogu naturalnego enzymu we wlewie dożylnym, co dwa tygodnie. Leczenie pozwala przede wszystkim na spowolnienie postępowania choroby, a w części przypadków prowadzi do ustępowania niektórych objawów. W Europie dostępne są dwa preparaty analogu α -galaktozydazy: agalzydaza alfa (Replagal) i agalzydaza beta (Fabrazyme).

Dostępna jest również terapia chaperonowa. Pierwszym zatwierdzonym w Unii Europejskiej białkiem opiekuńczym przeznaczonym do leczenia chorych z chorobą Fabry'ego jest migalastat (lek Galafold). Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym, którego konstrukcja umożliwia selektywne i odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form AGA-a, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. W związku z tym, że dotyczy tylko niektórych mutacji, nie jest on skuteczny u wszystkich pacjentów z chorobą Fabry'ego.

W toku obecnej analizy otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych, wg których obecna liczba chorych w naszym kraju wynosi od 45 do 72 osób, z czego leczonych ocenianą technologią, po objęciu jej refundacją, wyniosłaby ok. 40-58 osób.

W literaturze dostępnych jest 5 zagranicznych rekomendacji klinicznych. Zodnalazionych wytycznych wynika, że leczenie choroby Fabry'ego jest wskazane w przypadkach wystąpienia objawów narządowych, za wyjątkiem mężczyzn z klasyczną postacią choroby, u których leczenie rekomendowane jest nawet bez występowania objawów somatycznych. Obecnie leczenie choroby Fabry'ego ograniczone jest do dwóch terapii: zastępczej terapii enzymatycznej (ERT) oraz terapii chaperonowej, w ramach której obecnie dopuszczony do stosowania (zarówno w UE jak i w USA) w tym wskazaniu jest tylko migalastat.

Rekomendacje kanadyjskie Sirrs 2017 wskazują, że wyboru pomiędzy terapiami należy dokonywać indywidualnie u każdego pacjenta, natomiast należy wziąć pod uwagę, że terapia chaperonowa jest skuteczna tylko u części pacjentów z określonymi mutacjami genów.

W ramach terapii ERT można stosować zamiennie dwa leki: agalzydazę alfa (produkt leczniczy Replagal) i agalzydazę beta (Fabrazyme). Autorzy międzynarodowych rekomendacji Politei 2015 zwracają uwagę, że bezpośrednie porównanie obu leków nie wykazało przewagi w klinicznych punktach końcowych pomiędzy pacjentami leczonymi jednym lub drugim preparatem. W rekomendacjach kanadyjskich Sirrs 2017 nadmieniono, że dane z badań klinicznych wskazują również na stabilność parametrów nerek i serca u pacjentów, którzy przeszli z agalzydazy beta na agalzydazę alfa w okresie niedoboru pierwszego leku.

Wśród autorów rekomendacji EFWG 2015 istnieją rozbieżności co do leczenia terapią ERT pacjentów poniżej 16 roku życia. Część ekspertów biorących udział w tworzeniu rekomendacji EFWG 2015 dopuszczała możliwość leczenia chłopców poniżej 16 lat z klasyczną postacią choroby Fabry'ego.

W rekomendacjach, jako potencjalny problem przy stosowaniu terapii ERT, wskazywano występujące po infuzji agalzydazy reakcje z przeciwciałami, które zmniejszają skuteczność leku oraz mogą powodować działania niepożądane. Dodatkowym problemem jest kwestia dużych kosztów leczenia ERT.

Terapia agalzydazą alfa jest skuteczną lekiem zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Wyniki badań RCT wykazały istotną statystycznie przewagę agalzydazy alfa w porównaniu z placebo w zakresie redukcji nasilenia bólu. Ponadto istotnie statystycznie korzystniejsze były wyniki odnośnie zwiększania klirensu kreatyniny, zwiększania występowania prawidłowych kłębuszków nerkowych, zmniejszania liczby kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangium, redukcji masy lewej komory serca oraz spadku stężenia Gb3 w osoczu i w osadzie moczu.

Wyniki badań opartych na rejestrach medycznych również wskazują na korzystne efekty leczenia AGA w zakresie stabilizacji większości ocenianych parametrów kardiologicznych, nefrologicznych, a także związanych z nasileniem bólu. W zakresie oceny jakości życia odnotowano istotną statystycznie poprawę dla kohorty 59 pacjentów z badania Hoffmann 2005 w pierwszym roku leczenia, a poprawa ta utrzymywała się do końca drugiego roku terapii. Wśród pacjentów leczonych AGA w badaniu Mehta 2009 odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika LVMI, natomiast w badaniach Beck 2004, Hoffmann 2005 oraz Mehta 2009 istotną statystycznie poprawę w odczuwaniu dolegliwości bólowych. W badaniach dotyczących populacji dziecięcej w większości parametrów nie zaobserwowano istotnych zmian, jedynie

w zakresie odczuwania bólu, w każdym badaniu raportowano spadek jego nasilenia.

W badaniach dotyczących leczenia agalzydazą alfa nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do placebo, występowały łagodne reakcje związane z wlewem oraz miano przeciwciał IgG 1:2. Odnośnie pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie AGA-a w miejsce obecnie dostępnego leczenia podtrzymującego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania AGA-a vs BSC wyniósł [redacted]/QALY w wariancie z RSS oraz [redacted]/QALY w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Ponadto wartości te są wyższe niż w wariancie podstawowym wnioskodawcy.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł. We wniosku 1mg AGA leku Replagal z RSS wynosi [redacted], co daje średni koszt dawki jednorazowej (0,2 mg/kg mc. co 2 tygodnie) [redacted] z uwzględnieniem RSS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Replagal jest obecnie refundowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 8 krajach o poziomie PKB zbliżonym do Polski. Poziom refundacji w 23 z 24 krajów wynosi 100%.

Główne argumenty decyzji

Stosowanie AGA-a w miejsce obecnie dostępnego leczenia podtrzymującego jest droższe ale i skuteczniejsze. Głównym argumentem decyzji jest problem ekonomiczny wynikający z kosztów przekraczających próg opłacalności terapii opisany w ustawie o refundacji. W związku z tym, bezwzględnym warunkiem pozytywnego stanowiska Rady jest wprowadzenie mechanizmu cappingu.

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.4331.30.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu: »Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10: E75.2)«”. Data ukończenia: 4 października 2018.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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: (Shire Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 100/2018 z dnia 15 października 2018 roku

w sprawie oceny leku Erelzi (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770,*
- *Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787,*
- *Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794,*

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Erelzi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Należy jednak zaznaczyć, że ocenie Agencji w 2015 r. podlegał produkt oryginalny, zawierający etanercept. W rekomendacji nr 46/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją etanerceptu w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”, wskazując, że „etanercept jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi antagonistami TNF, ale nie jest terapią kosztowo efektywną”.



Dowody naukowe

Rekomendacje NICE dodatkowo wyszczególniają, iż wybór inhibitora TNF- α powinien być dokonany ze względu na to, który z dostępnych inhibitorów TNF jest najtańszy. Brak jest wytycznych specyficznych dla Polski – w publikacji Stanisławska-Biernat 2012 znajdują się odniesienia do wytycznych ASAS/EULAR. Brak jest badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z certolizumabem (badania typu head-to-head). Wyniki porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem wykazały porównywalną efektywność kliniczną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tych inhibitorów TNF. Wykazano jednak istotność statystyczną na niekorzyść etanerceptu w zakresie części drugorzędowych punktów końcowych (zmienne ciągłe: zmiana wartości BASDAI, BASFI, BASMI i ASDAS w stosunku do wartości wyjściowych), jednak obserwowane różnice były relatywnie niewielkie. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zarekomendowano stosowanie etanerceptu we wnioskowanym wskazaniu, jako inhibitora z TNF- α , obok adalimumabu, certolizumabu, infliksymabu i golimumabu, oraz wskazano, że mimo braku badań head-to-head skuteczność wskazanych substancji w odniesieniu do zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego wydaje się podobna.

Problem ekonomiczny

Przy założeniu braku różnic w skuteczności klinicznej ETA jest droższy od CERT bez uwzględniania RSS, a tańszy po uwzględnieniu RSS.

Należy jednak mieć na uwadze, że rzeczywista cena po jakiej podmioty lecznicze nabywają lek Erelzi 50 mg w dotychczas refundowanych wskazaniach jest niższa niż wnioskowana cena hurtowa, również po uwzględnieniu RSS. Oznacza to, że oszczędności wynikające z objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego mogą być większe niż oszacowane w analizie. Ponadto należy mieć na uwadze, że od lipca 2018 r. obniżeniu uległ limit finansowania dla leku Erelzi 50 mg i Erelzi 25 mg. Zmiana limitu finansowania nie wpływa na wnioskowanie – Erelzi jest lekiem droższym bez RSS oraz tańszym po jego uwzględnieniu.

Główne argumenty decyzji

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z kryteriów selekcji programu lekowego.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W przypadku uwzględnienia proponowanego RSS, wnioskowany lek będzie prawdopodobnie tańszy od innych inhibitorów TNF-alfa.

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.4331.34.2018 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erelzi (etanercept) w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.
Data ukończenia: 4 października 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 277/2018 z dnia 15 października 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Przedmiotem aktualnej analizy jest zastosowanie w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych daratumumabu we wskazaniu szpiczak plazmocytoowy współwystępujący z chorobą Gauchera. Częstość występowania szpiczaka oceniana jest na 1 do 4 przypadki na 100 tys. Choroba Gauchera prawdopodobnie występuje z częstością 1 na 50 tys. Skrzyżowanie tych danych wskazuje, iż występowanie łączne obu tych patologii jest mniejsze niż 1 na milion (Miller W. et al. Multiple Myeloma Complicating Gaucher's Disease. West J. Med. 136:122-128, 1982, Nair S. et al. Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma, N Engl J Med. 2016; 374:55-561).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Darzalex (daratumumab) jest przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym na receptory powierzchniowe CD-38 komórek plazmatycznych, produkujących przeciwciała, zarejestrowanym do stosowania u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Jest stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze steroidami i chemioterapeutykami z grupy talidomidu, u pacjentów, u których odnotowano niepowodzenie terapii.



Rada Przejrzystości dwukrotnie opiniowała stosowanie daratumumabu. Pierwszy raz 2. października wypowiedziała się negatywnie odnośnie stosowania w ramach RDTL we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy. Głównymi przesłankami był brak wówczas danych dotyczących długoterminowych przeżyć całkowitych w próbach klinicznych, a 12 miesięczna obserwacja nie wykazywała istotnych klinicznie różnic skojarzenia daratumumabu z leczeniem standardowym, tj. lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem (Bhatnagar V, *The Oncologist* 2017). Dodatkową przesłanką była stosunkowo wysoka częstość działań niepożądanych daratumumabu. Ostatecznie w 2017 r. Rada uznała finansowanie daratumumabu za przedwczesne, ale wskazała iż „Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacją w ramach programu lekowego, w obu omawianych wskazaniach”.

Drugi raz 16 lipca b.r. Rada zajęła stanowisko, w którym uznała za zasadne objęcie refundacją leku Darzalex w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”. Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest istotny statystycznie, znaczący klinicznie i zadowalająco udokumentowany wpływ tego leku na wydłużenie czasu do progresji choroby (schemat DARA+BOR+DEX vs. BOR+DEX). Jednocześnie, istotne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonej przez producenta analizy ekonomicznej stanowi niepewność dotycząca wpływu daratumumabu na przeżycia całkowite chorych i brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej. Ponadto, ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji chorych w badaniu CASTOR nie jest zadowalająco poznana optymalna długość leczenia daratumumabem, zwłaszcza u chorych, którzy odnoszą długotrwałą korzyść z jego stosowania.

Wobec bardzo rzadkiego łącznego występowania choroby Gauchera i szpiczaka nie można opinii opierać o wyniki badań empirycznych. Przegląd literatury potwierdza ten fakt – brak jest badań w takim, unikalnym wskazaniu. W takiej sytuacji odpowiedź mogą dostarczyć przesłanki patofizjologiczne. Badania nad zależnością pomiędzy spichrzeniową chorobą Gauchera i zaburzeniami produkcji przeciwciał przez plazmocyty w szpiczaku mnogim wskazują na różnorodne powiązania patofizjologiczne i genetyczne obu tych patologii (Rosenbloom BE et al. *Multiple myeloma and Gaucher genes*, *Genetics in Medicine* 2009, 11, 134, Nair S. et al. *Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma*, *N Engl J Med.* 2016; 374:55-561).

Bezpieczeństwo stosowania

Podobnie jak w przypadku skuteczności również w odniesieniu do bezpieczeństwa pacjenta istnieje duże prawdopodobieństwo, iż pod

względem bezpieczeństwa nie ma istotnej różnicy pomiędzy pacjentami objętymi programem lekowym a pacjentem z rozpatrywanym wskazaniem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, iż podobnie jak w programie lekowym mamy w przypadku rozpatrywanego wskazania do czynienia z korzystnym stosunkiem korzyści zdrowotnych do ryzyka terapii.

Konkurencyjność cenowa

Wobec braku alternatywnych schematów terapii w 4 linii leczenia, przy nieskuteczności dotychczasowych, brak danych do rozpatrywania konkurencyjności cenowej.

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

Z uwagi na bardzo ograniczoną populację pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym oraz równocześnie spichrzeniową chorobą Gauchera wpływ pozytywnej decyzji na wydatki podmiotu finansującego terapię będzie ograniczony.

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

Brak.

Główne argumenty decyzji

W świetle badań nad współwystępowaniem szpiczaka plazmocytoowego i choroby Gauchera istnieje duże prawdopodobieństwo, iż pacjenci ze szpiczakiem i chorobą Gauchera zareagują podobnie pozytywnie na leczenie Darzalexem, jak pacjenci ze szpiczakiem i bez tej choroby, u których uzyskano potwierdzenie empiryczne w próbach klinicznych.

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.422.42.2018 „Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych u indywidualnego pacjenta”. Data ukończenia: 12 października 2018 r.