



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.41.2018.LAn

Protokół nr 39/2018
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 22 października 2018 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Konrad Maruschczyk
4. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
5. Rafał Niżankowski
6. Jakub Pawlikowski
7. Janusz Szyndler

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Tomasz Pasierski

Proponowany porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia, omówienie i zatwierdzenie porządku obrad, omówienie konfliktów interesów członków Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku CINQAERO (reslizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J82)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku IKERVIS (cyklosporyna) we wskazaniu: leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku OPDIVO (nivolumab) we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: Telemetryczny nadzór nad pacjentami z implantowanym automatycznym systemem do kardiowersji lub defibrylacji (ICD) lub układem resynchronizującym serce z funkcją defibrylacji (CRT-D).
6. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
7. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:01.



W tym miejscu posiedzenie opuścił Rafał Niżankowski.

Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Na posiedzenie przybył Piotr Szymański, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie, 7 osób za, przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował informacje dotyczące leku Cinqero (reslizumab) w ramach programu lekowego dot. leczenia astmy.

Na posiedzenie wrócił Rafał Niżankowski, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Propozycję stanowiska przedstawił Janusz Szyndler, a w formułowaniu treści stanowiska udział brali: Piotr Szymański, Michał Myśliwiec i Konrad Maruszczyk.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób za) uchwaliła stanowisko pozytywne (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował informacje dotyczące leku Ikervis (cyklosporyna) we wskazaniu dot. ciężkiego zapalenia rogówki.

Na posiedzenie przybył Dariusz Tereszowski-Kamiński, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Propozycję stanowiska przedstawił Jakub Pawlikowski, po czym Rada przeprowadziła dyskusję, w której udział wzięli: Michał Myśliwiec i Jakub Pawlikowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób za) uchwaliła stanowisko negatywne (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu dot. rak migdałka podniebiennego (RDTL).

We wstępnej dyskusji Rady udział wzięli: Rafał Niżankowski i Michał Myśliwiec, a następnie Barbara Jaworska-Łuczak przedstawiła propozycję opinii.

W wyniku dyskusji, w której udział brali: Barbara Jaworska-Łuczak, Michał Myśliwiec, Anna Gręziak, Piotr Szymański i Rafał Niżankowski, Rada sformułowała treść opinii.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami za, przy 2 głosach przeciw (9 osób obecnych), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie informacji dotyczących zasadności zakwalifikowania świadczenia dot. nadzoru telemetrycznego jako świadczenia gwarantowanego.

W ramach wstępnej dyskusji głos zabrali: Piotr Szymański, Konrad Maruszczyk i Michał Myśliwiec.

Propozycję stanowiska przedstawił Piotr Szymański.

Po sformułowaniu treści stanowiska, w czym udział brali: Michał Myśliwiec, Konrad Maruszczyk, Piotr Szymański i Anna Gręziak, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób za) uchwaliła stanowisko negatywne (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie w dniu 19 listopada 2018 r.

Ad 7. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 11:27.

Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....
(data i podpis)



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 101/2018 z dnia 22 października 2018 roku

w sprawie oceny leku Cinqaro (reslizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Cinqaro (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, kod EAN: 5909991286081,
- Cinqaro (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909991286200,

w ramach programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem, że całkowite koszty leczenia będą niższe od finansowanego obecnie komparatora, czyli mepolizumabu.

Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność obniżenia ceny

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cinqaro (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 5909991286200, Cinqaro (reslizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, kod EAN: 5909991286081.; w ramach programu lekowego: „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”.



Dowody naukowe

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie reslizumabu z mepolizumabem, przez wspólną grupę referencyjną, na podstawie danych z badań: Castro 2015a i Castro 2015b oraz SIRIUS, MENSA i MUSCA. Porównanie pośrednie reslizumabu oraz mepolizumabu wykazało brak statystycznie istotnych różnic w zakresie ich skuteczności klinicznej. W przypadku porównania reslizumabu z omalizumabem, wykazano przewagę reslizumabu w odniesieniu do części porównywanych punktów końcowych (≥ 1 kliniczne zaostrzenie astmy po 48-52 tygodniach leczenia; czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy). Stosowanie reslizumabu, dodanego do standardowej terapii przeciwastmatycznej, skutkuje statystycznie istotną statystycznie poprawą w zakresie: średniej liczby klinicznych zaostrzeń astmy, wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni/pacjenta/rok, wartości FEV₁, ilości eozynofili we krwi oraz jakości życia (wg. AQLQ).

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych pomiędzy reslizumabem i mepolizumabem. Natomiast porównanie z omalizumabem wykazało, że reslizumab jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa.

Nie są dostępne badania porównujące bezpośrednio skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo reslizumabu względem komparatorów. W przeglądzie systematycznym (Cabon 2017) wskazuje się, że leki blokujące IL-5 są skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu ciężkiej astmy (w tym postaci eozynofilowej), jednakże obecnie brak jest danych świadczących o istnieniu znaczących różnic pomiędzy poszczególnymi lekami.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii w leczeniu astmy eozynofilowej u pacjentów nie odpowiadających w zadowalającym stopniu na glikokortykosteroidy (NCPE 2017, NICE 2017, HAS 2017, CADTH 2017, IQWiG 2017). Z kolei, w negatywnej rekomendacji (SMC 2017) wskazuje się na brak przekonującej analizy ekonomicznej.

Eksperti kliniczni wskazują na zasadność finansowania ocenianej technologii.

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Finansowanie ocenianej technologii, w porównaniu z mepolizumabem [redacted]. W porównaniu z omalizumabem stosowanie reslizumabu jest [redacted]. Niemniej, porównania te nie uwzględniają ewentualnych RSS dla [redacted].

komparatorów. [REDACTED]

Główne argumenty decyzji

Reslizumab jest lekiem stanowiącym opcję terapeutyczną w ciężkiej astmie, którego mechanizm działania związany jest z wpływem na IL-5. Dostępne dane wskazują na zadowalającą skuteczność kliniczną, porównywalną z mepolizumabem oraz porównywalny profil bezpieczeństwa. Nieodstępne są jednak dane pochodzące z bezpośredniego porównania reslizumabu z mepolizumabem, a uzyskane wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie reslizumabu jest [REDACTED].

Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że całkowite koszty leczenia będą niższe od finansowanego obecnie komparatora, czyli mepolizumabu.

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.4331.26.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cinqero, (reslizumab) we wskazaniu: Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10: J.82)”. Data ukończenia: 11.10.2018.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Teva Pharmaceuticals 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: (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 102/2018 z dnia 22 października 2018 roku

w sprawie oceny leku Ikervis (cyclosporinum) we wskazaniu:
leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów
z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa
pomimo stosowania preparatów sztucznych łez

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ikervis (cyklosporyna), krople do oczu, emulsja, 1 mg/ml, 30 szt., kod EAN: 4987084303585, we wskazaniu: leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zespół suchego oka jest najczęstszym spośród immunologicznie zależnych schorzeń powierzchni oka, o charakterze przewlekłym i wieloczynnikowej etiologii. Częstość występowania zespołu w polskiej populacji nie jest ściśle określona, a dane szacunkowe wahają się między 10 a 18%. W ciężkim zapaleniu rogówki z zespołem suchego oka w praktyce najczęściej stosowane są kortykosteroidy (u ok. 80% pacjentów), u ok. 19% pacjentów stosuje cyklosporynę w postaci recepturowych kropli do oczu, a u ok. 1% leki gotowe zawierające cyklosporynę (Restasis), uzyskane przez świadczeniobiorców w drodze importu docelowego (w okresie kiedy istniała taka możliwość). Żadne z wyżej wymienionych leków nie są obecnie refundowane. Lek Ikervis jest lekiem gotowym zawierającym cyklosporynę, stworzonym specjalnie dla zastosowań w okulistyce, a jego podawanie raz dziennie może w opinii wnioskodawcy zwiększać compliance pacjenta.

Dowody naukowe

Wyniki badań naukowych nie wskazują jednoznacznie na istotną przewagę wnioskowanej technologii nad innymi metodami leczniczymi w omawianym wskazaniu. W randomizowanym badaniu SANIKA u pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów między grupą przyjmującą cyklosporynę a grupą



przyjmującą jedynie nośnik leku (28,6% vs 23,1%). W badaniu SICCANOVE, dopiero analizy post-hoc pozwoliły wyodrębnić subpopulacje, w których skuteczność wnioskowanej technologii istotnie przewyższała przyjęty komparator, ale liczebności grup były niewielkie. Oceniana interwencja wydaje się więc poprawiać stan rogówki w większym stopniu niż nośnik, choć sam nośnik również wykazuje pewną skuteczność.

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest również brak porównań z technologiami częściej stosowanymi, np. lekami recepturowymi. Nie przedstawiono badań opartych o bezpośrednie porównanie leku Ikervis z wybranymi komparatorami, tj. preparatem Restasis, albo recepturowymi kroplami z cyklosporyną. Nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, ze względu na brak badań ze wspólnym komparatorem (Restasis), bądź ze względu zbyt duże rozbieżności w charakterystyce populacji, czasie trwania badań i stosowanym komparatorze (krople recepturowe). Wykonane w analizie wnioskodawcy zestawienie wyników badań dotyczących preparatu Ikervis i badań dotyczących preparatu Restasis ograniczono do zestawienia wyników dotyczących przewagi każdego z preparatów nad jego nośnikiem, ale wnioskowanie na tej podstawie jest obarczone dużą niepewnością. Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej preparatu Ikervis wskazują, że wyleczenie ciężkiego zapalenia rogówki następuje u 5-11% pacjentów, w zależności od czasu trwania terapii (1-12 m-cy), natomiast o znacznego odsetka obserwuje się poprawę (Pisella 2018). Dostępne dowody wskazują jednak, że istotną poprawę w zakresie OSDI (wskaźnik zaburzeń powierzchni oka) można osiągnąć również przez stosowanie kropli recepturowych z cyklosporyną (Schrell 2012), natomiast trudno przeprowadzić wiarygodne porównanie pomiędzy tymi technologiami.

Bezpieczeństwo preparatu Ikervis wydaje się być akceptowalne, choć w badaniu SANSIKA zdarzenia niepożądane, zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), po 12 miesiącach terapii, odnotowano u blisko trzech czwartych pacjentów, a przerwanie leczenia z powodu TEAE nastąpiło u 20%. W analizie zbiorczej badań SANSIKA i SICCANOVE zdarzenia niepożądane odnotowano u 35,9% przyjmujących Ikervis (w grupie nośnika u 20,3%).

Zwraca uwagę rekomendacja Prescrire z 2017 r., w której stwierdzono, że stosowanie cyklosporyny w kroplach (lek Ikervis) w leczeniu zespołu suchego oka może przyczyniać się do rozwoju nowotworu ze względu na immunosupresyjne właściwości tej substancji (wymaga to jednak dalszych obserwacji). Odnaleziono jednak także pozytywne rekomendacje kliniczne (NHS 2017, AAO 2016).

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną, porównując Ikervis z produktem leczniczym Restasis oraz recepturowymi kroplami do oczu

zawierającymi cyklosporynę. Stosowanie produktu Ikervis, zamiast kropli recepturowych zawierających cyklosporynę, jest tak samo skuteczne, z perspektywy wspólnej oraz płatnika publicznego. Analiza dotycząca porównania z produktem leczniczym Restasis jest nieaktualna, ponieważ zgodnie z informacjami uzyskanymi z MZ, produkt leczniczy Restasis nie jest refundowany od listopada 2016 roku.

Analiza wpływu na budżet przewiduje ograniczone jest niepewnością wnioskowania, ze względu na dostępność jedynie szacunkowych danych epidemiologicznych oraz brak precyzyjnych kryteriów, dotyczących okresu nieskutecznego leczenia innymi substancjami.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej technologii w analizowanej populacji chorych (m. in. HAS i NICE), ale nie dotyczy to żadnego kraju o porównywalnym do Polski PKB per capita.

Główne argumenty decyzji

Analiza kliniczna nie wskazuje jednoznacznie na przewagę wnioskowanej technologii, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, nad innymi dostępnymi obecnie technologiami.

szacunkowe dane epidemiologiczne oraz brak refundacji w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita są dodatkowymi przesłankami decyzji negatywnej. Rozważyć natomiast należy refundację kropli recepturowych z cyklosporyną o porównywalnej skuteczności.

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.4330.2.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ikervis (cyklosporyna) we wskazaniu: leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez”. Data ukończenia: 11 października 2018.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (SANTEN Oy) 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: (SANTEN Oy).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 278/2018 z dnia 22 października 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku OPDIVO (nivolumab) we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg, we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak migdałka podniebiennego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym części ustnej gardła (46%). W 90% jest pochodzenia płaskonabłonkowego. Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) to grupa nowotworów umiejscowionych w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). Przebieg kliniczny oraz rokowanie mogą się różnić w zależności od etiologii nowotworu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Do analizy zdecydowano się włączyć 1 randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141 porównujące efektywność kliniczną nivolumabu z klasyczną chemioterapią paliatywną w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Nowotwory głowy i szyi są wskazaniem szerszym niż oceniane, ale obejmującym raka migdałka. Ponieważ chemioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianego leku w ocenianym wskazaniu, przedstawiono jedynie wyniki dla NIWO. Dla porównania zaprezentowano wyniki ramienia BSC z badania Machiels 2011, w którym porównywano skuteczność kliniczną zalutumumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym wśród pacjentów z przerzutowym lub nawracającym NPGS oraz wyniki dla pembrolizumabu z randomizowanego



badania Keynote 040 w nieoperacyjnym/przerzutowym raku głowy i szyi po niepowodzeniu leczenia na bazie platyny.

W badaniu Checkmate 141 mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 5,7 - 8,8), a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS wg. RECIST 1.1) wyniosła 2 miesiące (95% CI: 1,9 - 2,1). Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu Checkmate 141 wskazują na pogorszenie (zmiany nieistotne klinicznie) w domenach oceniających wpływ na jakość życia nudności i wymiotów, biegunki, trudności finansowych oraz zdrowia ogólnego. W 21. tygodniu w grupie NIWO zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem.

W badaniu Machiels 2011 mediana przeżycia całkowitego 95 pacjentów leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym wyniosła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,1 - 6,4 mies.), a mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 8,4 tygodnia (95% CI: 8,1 - 9,6 tyg.).

W badaniu Keynote 040 mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 8,4 miesiąca (95% CI: 6,5 - 9,4), a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 2,1 miesiąca (95% CI: 2,1 - 2,3) wg. skali RECIST 1.1 oraz 3,5 miesiąca (95% CI: 3,1 - 4,4) wg. zmodyfikowanej skali RECIST 1.1. W badaniu Keynote 040 nie badano jakości życia pacjentów.

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z komparatorem, czyli najlepszym leczeniem wspomagającym. Należy również wziąć pod uwagę, że populacja Checkmate 141 jest znacznie szersza niż wnioskowane wskazanie (u 38% pacjentów uczestniczących w tym badaniu w ramieniu niwolumabu nowotwór umiejscowiony był w gardle, ale nie odnaleziono informacji u jakiej części pacjentów rozpoznano nowotwór migdałka podniebiennego). Podobne ograniczenie dotyczy badania Keynote 040.

Zestawienie wyników dla niwolumabu z wynikami dla pembrolizumabu sugeruje, że przeżycie całkowite pacjentów z nowotworami głowy i szyi po zastosowaniu NIWO jest krótsze niż po zastosowaniu PEMB (mediana OS 7,7 miesiąca vs 8,4 miesiąca), przy podobnej medianie PFS ocenianego wg. kryteriów RECIST 1.1. (2 vs 2,1 miesiąca). Z odnalezionych danych (Ghi 2017) wynika, że w badaniu Checkmate 141 uczestniczyło więcej niż w Keynote 040 pacjentów leczonych ≥ 2 liniami leczenia (56% vs 29%), co może sugerować, że pacjenci leczeni NIWO byli w gorszym stanie zdrowia niż pacjenci leczeni

PEMB. Opublikowane dane nie w pełni pozwalają jednak porównać obie badane grupy.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Checkmate 141 raportowano 78% zgonów związanych z chorobą i 1% zgonów z powodu toksyczności leku. Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia związane z leczeniem niwolumabem wystąpiły u 48% pacjentów, w tym u 16% zdarzenia te doprowadziły do zakończenia leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 34% pacjentów.

Zdarzeniami niepożądanymi, które występowały najczęściej wśród pacjentów leczonych BSC w badaniu Michels 2011 były: anemia, gorączka, utrata wagi, ból głowy, hipomagnezemia, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, neutropenia, zapalenie oskrzeli i zapalenie błony śluzowej.

W badaniu Keynote 040 w ramieniu pembrolizumabu odnotowano 181/246 (74%) zgonów z dowolnej przyczyny, w tym u 5/246 (2%) pacjentów jako wynik zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 110/246 (45%), a 28/246 pacjentów (11%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, jest zatem szersze niż oceniane wskazanie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto leczenie paliatywne (BSC) oraz terapię pembrolizumabem, który we wnioskowanym wskazaniu został niedawno zarejestrowany na terenie UE (nie jest refundowany). Zrezygnowano z przedstawiania kosztów terapii paliatywnej ponieważ obejmuje ona leczenie przeciwbólowe i przeciwdepresyjne, które najczęściej stosuje się również przy immunoterapii w zaawansowanym raku narządów głowy i szyi. Przedstawiono jedynie porównanie kosztów terapii niwolumabem i pembrolizumabem. Należy zwrócić uwagę, że zarejestrowane wskazanie leku Keytruda (pembrolizumab) jest zawężone względem wskazania Opdivo i dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD L1 z TPS (ang. tumour proportion score) $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej.

Koszt terapii, wg informacji zawartych we wniosku MZ, obejmuje podanie 12 fiolek leku Opdivo. We wniosku nie wskazano uzasadnienia ceny leku, aczkolwiek jest ona wyższa zarówno od obowiązującej ceny hurtowej brutto wg Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku, jak i ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL za pierwsze półrocze 2018 roku. Cena ta jest również wyższa

od ceny leku proponowanej przez wnioskodawcę w AWA Opdivo 2018 oraz od cen Opdivo z ostatnich zleceń RDTL ocenianych w Agencji w 2018 roku we wskazaniach: raka języka i raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C02.8 i ICD 10: C32.8). W związku z tym, że zgodnie z art. 9 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) świadczeniodawca w celu realizacji świadczeń gwarantowanych jest obowiązany nabywać leki po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu powiększona o marżę nie wyższą niż urzędowa marża hurtowa, w ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia w wariantcie ceny leku Opdivo wg aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku.

Cenę pembrolizumabu przyjęto również wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za pierwsze półrocze 2018 roku.

Koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie około 80,5 tys. złotych przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około 58,8 tys. złotych. Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem 1 pacjenta wyniesie ok. 135 tys. złotych wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz około 55,5 tys. złotych na podstawie ceny wg komunikatu DGL.

W przypadku uwzględnienia dawkowania wg ChPL Opdivo (240 mg niwolumabu co 2 tygodnie) koszty 3 miesięcznej terapii wzrastają do 70,5 tys. złotych przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około 96,6 tys. złotych.

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

Populację docelową oszacowano na podstawie danych otrzymanych z Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2015-2017 (przyjęto wartość średnią). Do obliczeń wariantu podstawowego AWB przyjęto liczbę pacjentów, którzy wykorzystali już wszystkie dostępne refundowane opcje leczenia we wnioskowanym wskazaniu, czyli byli leczeni co najmniej 1 schematem refundowanej w Polsce chemioterapii oraz otrzymali radioterapię (6 osób). W wariantcie maksymalnym uwzględniono pacjentów, którzy byli leczeni jedynie refundowaną w Polsce chemioterapią (77 osób).

Ponieważ cena przyjęta we wniosku MZ przekracza cenę z aktualnego Obwieszczenia MZ, wyniki AWB obliczono na podstawie ceny z Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku. W związku z tym, iż aktualne dawkowanie Opdivo wg ChPL różni się od przyjętego we wniosku (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie), w analizie

przedstawiono również oszacowanie przy założeniu nowego dawkowania (240 mg co 2 tygodnie).

Przy założeniu, że pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie podstawowym wyniesie około 1,9 mln złotych w przypadku przyjęcia dawkowania zgodnie z wnioskiem MZ oraz około 2,3 mln złotych w przypadku nowego, niezależnego od masy ciała dawkowania. W wariantcie maksymalnym koszty te wyniosą odpowiednio 24,8 mln złotych oraz 29,8 mln złotych.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną polską rekomendację oraz 4 zagraniczne. W wytycznych polskich PTOK 2013 wskazano, że u większości chorych jedyną metodę leczenia NPGS stanowi chemioterapia i radioterapia. Również w wytycznych zagranicznych podstawową rekomendowaną terapią w zaawansowanych stadiach raka głowy i szyi (III-IV) jest chemioterapię w połączeniu z radioterapią.

Najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii w II linii zaawansowanego, przerzutowego lub nawracającego raka narządów głowy i szyi są: cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z 5 fluorouracylem lub cetuksymabem. W Polsce refundowane w ocenianym wskazaniu są: cisplatyna, karboplatyna, 5 fluorouracyl, metotreksat, cyklofosfamid, dakarbazyna, ifosfamid, doksorubicyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, etopozyd, bleomycyna, paklitaksel i docetaksel. Dodatkowo cetuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego w I linii leczenia w skojarzeniu z radioterapią.

Wytyczne NCCN 2018 w II lub kolejnej linii leczenia nieoperacyjnych, nawrotowych lub przerzutowych NPGS rekomendują leki stosowane w I linii lub ich kombinację. W dalszych liniach leczenia rekomendowane są również niwolumab, pembrolizumab oraz afatynib. Niwolumab jest wskazany przez rekomendację Prescrire 2017 jako opcja terapeutyczna u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po terapii opartej na pochodnych platyny.

Pembrolizumab został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków we wrześniu 2018 roku w leczeniu nowotworów głowy i szyi u pacjentów z ekspresją PD L1 TPS \geq 50%. Ma on jednak słabszą rekomendację NCCN niż NIWO w tym wskazaniu, co może wynikać z oparcia rekomendacji na wynikach badania Keynote-028, w którym populacja pacjentów z NPGS wynosiła tylko 27 osób. Z analizy referencji wytycznych NCCN 2018 wynika, że nie uwzględniają one wyników, które zostały opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego badania Keynote 040 – wielośrodkowego,

randomizowanego badania z grupą kontrolną, gdzie oceniano skuteczność pembrolizumabu w populacji 495 pacjentów z NPGS.

Afatynib, podobnie jak pembrolizumab, ma słabszą od niwolumabu rekomendację w wytycznych NCCN 2018, a dodatkowo nie jest zarejestrowany w UE w ocenianym wskazaniu, w związku z czym nie może stanowić komparatora dla niwolumabu.

Wytyczne ASCO 2017 zwracają uwagę, że pierwsze obiecujące rezultaty przynoszą badania dotyczące terapii skojarzonych immunoterapeutyków (np. pembrolizumab z epakadostatem), ale potrzebne są jeszcze dalsze badania, aby ocenić ich skuteczność.

Jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto terapię paliatywną (BSC) oraz jako komparator dodatkowy terapię pembrolizumabem, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z NPGS z ekspresją PD-L1 \geq 50%.

Główne argumenty decyzji

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach. W czerwcu 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie niwo w leczeniu raka jamy ustnej. Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją dla produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w ramach programu lekowego: „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”. Opinia dotyczyła zatem pacjentów z nowotworami złośliwymi migdałka (C09). Lek otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka, zaproponowanego przez wnioskodawcę. W uzasadnieniu rekomendacji podkreślano wyższą skuteczność niwolumabu względem klasycznej chemioterapii, wykazaną w badaniu Checkmate 141 oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych.

W 2018 roku lek ten był oceniany w ramach zlecenia RDTL we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8). Rekomendacje RP, jak i Prezesa AOTMiT, dotyczące leczenia raka gardła i raka gardła dolnego były pozytywne, jedynie we wskazaniu raka nosogardła (C11.8) rekomendacja była negatywna. Uzasadnienia rekomendacji pozytywnych oparte były na korzystnych wynikach badania Checkmate 141, oceniającego stosowanie niwolumabu, w porównaniu z klasyczną chemioterapią w nowotworach złośliwych głowy i szyi. Z badania tego

wyłączano pacjentów z rakami nosogardła, stąd negatywna rekomendacja w tym wskazaniu.

Dodatkowo, w 2017 oraz 2018 roku Opdivo było oceniane w ramach RDTL we wskazaniach: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0), nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8), rozsiały rak języka (ICD-10: C02.8) - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi, w których otrzymało pozytywne rekomendacje zarówno Prezesa Agencji, jak i Rady Przejrzystości. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, zastosowanie niwolumabu może wydłużyć życie i opóźnić pogorszenie jego jakości.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.41.2018 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0)”. Data ukończenia: 17 października 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 103/2018 z dnia 22 października 2018 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Telemetryczny nadzór nad pacjentami z implantowanym automatycznym systemem do kardiowersji lub defibrylacji (ICD) lub układem resynchronizującym serce z funkcją defibrylacji (CRT-D)” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Telemetryczny nadzór nad pacjentami z implantowanym automatycznym systemem do kardiowersji lub defibrylacji (ICD) lub układem resynchronizującym serce z funkcją defibrylacji (CRT-D)” jako świadczenia gwarantowanego.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości proponuje przeprowadzenie programu pilotażowego, w celu dokładnego określenia kosztów, zdefiniowania populacji objętej interwencją, czasu reakcji na alerty wysyłane przez system monitorujący, oraz organizacji ośrodków telemonitorujących, w sposób pozwalający na uzyskanie największych korzyści, w tym poprawy przeżywalności, a także wyznaczenia maksymalnego pułapu wydatków płatnika publicznego oraz określenia zasad ochrony danych osobowych i cyberbezpieczeństwa.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczyło przygotowania rekomendacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: Telemetryczny nadzór nad pacjentami z implantowanym automatycznym systemem do kardiowersji lub defibrylacji (ICD) lub układem resynchronizującym serce z funkcją defibrylacji (CRT-D) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, polegającego na udzieleniu teleporady z zakresu kardiologii pacjentom z wszczepionym ICD lub CRT-D. Aktualnie świadczenie polegające na telemetrycznym nadzorze nad pacjentami z implantowanym automatycznym systemem do kardiowersji lub defibrylacji lub układem resynchronizującym serce z funkcją defibrylacji nie jest finansowane ze środków publicznych.



Dowody naukowe

Słabej jakości dowody naukowe wskazują, że nadzór telemetryczny nad pacjentami z wszczepionymi ICD/CRT-D w porównaniu do grupy kontrolnej może wiązać się z redukcją całkowitej liczby wizyt, ale przy jednoczesnym wzroście częstości wizyt nieplanowanych. Nadzór telemetryczny nie powoduje statystycznie istotnego ograniczenia częstości hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych. Korzystny monitorowania telemetrycznego na śmiertelność ogólną wykazano w nielicznych publikacjach, wyłącznie w przypadku odpowiednio krótkiego czasu reakcji na alerty, w ściśle zdefiniowanej populacji chorych.

Problem ekonomiczny

Koszty wprowadzenia nadzoru telemetrycznego są w obecnych warunkach trudne do oszacowania - mogą mieścić się w bardzo szerokim zakresie [REDAKTOWANE]. Koszty te zależne są przede wszystkim od wielkości objętej nim populacji chorych oraz kosztów transmitera.

Główne argumenty decyzji

Dostępne dowody naukowe, pochodzące z pojedynczych badań randomizowanych, sugerują możliwe obniżenie śmiertelności ogólnej i ograniczenie całkowitej liczby wizyt konsultacyjnych, jednak wyłącznie w ściśle ograniczonych populacjach. W innych publikacjach, wpływ na śmiertelność z przyczyn kardiologicznych i częstość innych zdarzeń nie zostały jednoznacznie udowodnione. Szacowanie maksymalnych wydatków płatnika publicznego obarczone jest bardzo dużym marginesem niepewności.

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 w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej nr: WS.430.11.2018 „Telemetryczny nadzór nad pacjentami z implantowanym automatycznym systemem do kardiowersji lub defibrylacji (ICD) lub układem resynchronizującym serce z funkcją defibrylacji (CRT-D)”. Data ukończenia: 19 października 2018.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medtronic Poland Sp. z o.o, Biotronik Polska Sp. z o.o., Boston Scientific Polska Sp. z o.o., Sorin Group Polska Sp. z o.o., St. Jude Medical Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Medtronic Poland Sp. z o.o, Biotronik Polska Sp. z o.o., Boston Scientific Polska Sp. z o.o., Sorin Group Polska Sp. z o.o., St. Jude Medical Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Medtronic Poland Sp. z o.o, Biotronik Polska Sp. z o.o., Boston Scientific Polska Sp. z o.o., Sorin Group Polska Sp. z o.o., St. Jude Medical Sp. z o.o.