



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.20.2019.MKZ

Protokół nr 18/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 13 maja 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:04.

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

1. Anna Cieślik
2. Michał Myśliwiec
3. Rafał Niżankowski
4. Jakub Pawlikowski
5. Rafał Suwiński
6. Piotr Szymański
7. Janusz Szyndler
8. Dariusz Tereszowski-Kamiński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylfenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Jevtana (cabazitaxelum) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylmocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA) .



6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Tagrisso (osimertinibum) w ramach programu lekowego „B.6. leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD10: C06.2).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny tarczycy (z komórek Hurthla) (ICD10: C73).
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego produktu leczniczego Ospolot (sultiamum) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie Zespołu Retta.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego produktu leczniczego Inovelon (rufaminide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox - Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.
11. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
12. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów odnośnie do tematu objętego 7 punktem porządku obrad w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo. Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) przyjęła wniosek o wyłączenie Rafała Suwińskiego z dyskusji i głosowania w tym temacie.

Następnie Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu, dotyczące oceny leku Elvanse (wniosek refundacyjny) stosowanego w zespole nadpobudliwości psychoruchowej.

W trakcie trwania prezentacji, na posiedzenie przybyła Anna Gręziak, która nie zadeklarowała konfliktu interesów.

Propozycję opinii przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji i formułowaniu treści stanowiska Rady udział wzięli: Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler, Piotr Szymański, Rafał Suwiński, Jakub Pawlikowski, Anna Cieślik oraz Michał Myśliwiec

W trakcie dyskusji, na posiedzenie przybył Adam Maciejczyk, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji omówił podsumowanie raportu w sprawie oceny leku Jevtana (wniosek refundacyjny) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, a propozycję stanowiska przedstawił Rafał Niżankowski.

W formułowaniu końcowej wersji stanowiska Rady udział wzięli: Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Anna Gręziak, Janusz Szyndler, po czym prowadzący zarządził

głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Propozycję opinii w sprawie wprowadzenia zmian zapisów w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.4. "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)" przedstawił Janusz Szyndler, analityk Agencji natomiast uzupełnił informacje z raportu.

W ramach dyskusji Rafał Suwiński, Janusz Szyndler, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec oraz Rafał Niżankowski zmodyfikowali treść zaproponowanej opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

cd. Ad 3. Rada wysłuchała opinii dopuszczonego do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów – Tadeusza Włodarczyka, Prezesa Głównego Zarządu Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „Gladiator”.

Ad 5. Analityk Agencji streścił informacje z raportu, dotyczące oceny leku Ozempic (wniosek refundacyjny) stosowanego u pacjentów z cukrzycą typu 2, a propozycję stanowiska przedstawił Michał Myśliwiec.

Wobec braku głosów krytycznych, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji omówił podsumowanie raportu w sprawie oceny leku Tagrisso (wniosek refundacyjny) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, a propozycję stanowiska przedstawił Adam Maciejczyk.

W trakcie dyskusji Adam Maciejczyk, Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński, Michał Myśliwiec i Piotr Szymański omówili oraz zmodyfikowali treść zaproponowanego stanowiska, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji przedstawił zestawienie najważniejszych informacji z raportu w sprawie leku Opdivo (RDTL) w raku trójkąta zatrzonowcowego, a propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański.

Ze względu na chwilową nieobecność na sali Rafała Niżankowskiego, prowadzenie posiedzenia objął Wiceprzewodniczący Rady, Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami „za” (9 osób obecnych, Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji streścił informacje z raportu, dotyczące oceny leku Nexavar (RDTL) w raku oksyfilny tarczycy, a propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński.

W trakcie prezentacji na posiedzenie wrócił Rafał Niżankowski i objął prowadzenie posiedzenia

cd. Ad 7. Prowadzący zarządził reasumpcję głosowania, w wyniku którego Rada 8 głosami „za” (9 osób obecnych, Adam Maciejczyk nie brał udziału w reasumpcji głosowania ze względu na chwilową nieobecność na sali; Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt).

cd. Ad 8. W dyskusji głos zabrali Rafał Niżankowski i Rafał Suwiński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji omówił podsumowanie raportu w sprawie oceny produktu leczniczego Ospolot (import docelowy) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie Zespołu Retta, a propozycję stanowiska przedstawił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

W związku z brakiem głosów krytycznych, prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Propozycję opinii w sprawie produktu leczniczego Inovelon (import docelowy) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox - Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena, przedstawiła Anna Cieślik

W dyskusji głos zabrali Janusz Szyndler i Anna Cieślik, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 11. Przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia w dniach 3 i 10 czerwca 2019 r.

Ad 12. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 14:24.

Rafał Niżankowski
Przewodniczący Rady Przejrzystości

.....
(data i podpis)



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 36/2019 z dnia 13 maja 2019 roku

w sprawie oceny leku Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas)
we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021318,*
- *Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021325,*
- *Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 70 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021332,*

we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu niższego niż ceny innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Rada Przejrzystości sugeruje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas, LDX), jest prolekiem, który po wchłonięciu z przewodu pokarmowego zostaje przekształcony w deksamfetaminę, która odpowiada za efekt farmakologiczny leku w postaci łagodzenia objawów zespołu hiperkinetycznego (ADHD). Zespół hiperkinetyczny (ADHD) jest obecnie najczęściej występującym u dzieci zaburzeniem poznawczym, emocjonalnym i behawioralnym, którego chorobowość na świecie szacuje się na 5-12% (u dorosłych około 4%). Należy jednak zwrócić uwagę



na objawowy charakter rozpoznania oraz niezbyt ściśle kryteria, co utrudnia precyzyjne oszacowanie populacji. Dodać również należy, że wybrany komparator (atomoksetyna, ATX) działa przez inne mechanizmy, nie wykazuje działania psychostymulującego i posiada odmienny profil ryzyka w zakresie działań niepożądanych.

Dowody naukowe

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa opiera się głównie na badaniu RCT porównującym LDX z ATX (badanie SPD489-317) w populacji dzieci i młodzieży z ADHD, z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię metylofenidatem (MPH). Wykazano w nim istotną statystycznie przewagę LDX w porównaniu z ATX w zakresie większości przyjętych punktów końcowych, m.in.: krótszy czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie (12 vs 21 dni), wyższy odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź istotną klinicznie w skali CGI-I, wyższy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako redukcja punktacji w skali ADHD-RS-IV, większego prawdopodobieństwa utrzymania się odpowiedzi na leczenie w okresie 4-9 tyg. badania, większej redukcji natężenia objawów w skali ADHD RS-IV, wyższego prawdopodobieństwa osiągnięcia remisji objawów w skali CGI-S, większego prawdopodobieństwa poprawy o >1 kategorię oceny ciężkości objawów w skali CGI-S oraz w zmniejszeniu ograniczenia funkcjonowania pacjenta wg punktacji całkowitej WFIRS-P i subdomenach funkcjonowania w szkole i aktywności społecznej.

Wśród ograniczeń powyższego badania należy wymienić stosunkowo krótki okres obserwacji (9 tyg.), który utrudnia ocenę odległych efektów stosowania leku. Uwzględnić również należy zwiększone ryzyko związane z selektywnym raportowaniem oraz ograniczenia związane z przyjęciem punktów końcowych opartych o skale zawierające elementy oceny subiektywnej. W opisie badania nie odnaleziono także informacji o tym, czy włączeni pacjenci byli jednocześnie poddawani psychoterapii (czego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia).

W ramach skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy (publikacje Setyawan 2013, Setyawan 2013a oraz Setyawan 2013b) porównującej LDX z innymi stosowanymi w ADHD lekami (w tym ATX), w populacji chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie. W porównaniu grupy otrzymującej LDX z grupą ATX, odsetek chorych przerywających leczenie wyniósł 74% vs 82%, a ryzyko przerwania leczenia podczas terapii ATX było o około 17% niższe niż w przypadku leczenia LDX (HR=0,83 (95%CI: 0,79-0,86); p<0,0001). Natomiast przeglądy systematyczne włączone przez wnioskodawcę do analizy są przeglądami o krytycznie niskiej jakości (Frampton 2018, Joseph 2017, Li 2017, Luan 2017, Roskell 2014 oraz Coghill 2014a) lub niskiej jakości (Padilha 2018).

Odnaleziono osiem dokumentów opisujących wytyczne leczenia ADHD u dzieci i młodzieży: NICE 2018 (National Institute for Health and Care Excellence), CPS 2018 (Canadian Pediatrics Society), BAP 2014 (The British Association for Psychopharmacology), AAP 2011 (American Academy of Pediatrics), CADDRA 2011 (Canadian ADHD Resource Alliance), Stanowisko PTP 2010 (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), SIGN 2009 (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network), RACP 2009 (The Royal Australasian College of Physicians). Wytyczne AAP 2018, SIGN 2009, RACP 2009 i BAP 2014 nie wymieniają w rekomendacjach LDX w leczeniu dzieci po niepowodzeniu leczenia MPH, wspominając o nim ogólnie jako o jednym z leków możliwych do stosowania u dzieci z niższym potencjałem uzależniania niż deksamfetamina. Stanowisko PTP 2010 nie wymienia konkretnych leków w ramach farmakoterapii i podkreśla, że leczenie ADHD powinno być kompleksowe. W wytycznych NICE 2018 jest opisane użycie LDX u pacjentów po nieskuteczności leczenia (w zakresie zmniejszenia objawów ADHD) metylofenidatem (po 6 tygodniach leczenia, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki), a jako terapia w I linii leczenia wymieniany jest w wytycznych kanadyjskich (CADDRA 2011, CPS 2018). W zakresie bezpieczeństwa w badaniu SPD489-317 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapią LDX a ATX, ani w ocenie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem, ani pod względem TEAEs prowadzących do przerwania leczenia. Istotnie statystycznie częściej podczas terapii LDX występowały obniżenie apetytu i zmniejszenie masy ciała. Natomiast znamienne rzadziej stwierdzano występowanie senności podczas leczenia LDX. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) działania niepożądane podczas stosowania produktu leczniczego Elvanse są typowe dla leczenia psychostymulantami. Bardzo częste ($\geq 1/10$) działania niepożądane obejmują zmniejszenie łaknienia, bezsenność, suchość w jamie ustnej, bóle głowy, ból w nadbrzuszu i zmniejszenie masy ciała.

Z perspektywy społecznej w horyzoncie długoterminowym należy również zwrócić uwagę na ryzyko nadużywania i uzależnienia. Dlatego, podobnie jak w przypadku innych leków psychostymulujących, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Elvanse lekarz powinien rozważyć ryzyko nadużywania, uzależnienia, stosowania niezgodnego z zaleceniami lub w celu wywołania odurzenia. W świetle dotychczasowych badań nie jest również znany niekorzystny efekt polipragmazji w zakresie leków psychotropowych stosowanych u dzieci, które to zjawisko może pojawiać się w praktyce leczenia farmakologicznego ADHD (np. przez połączenie leków łagodzących objawy ADHD, antydepresyjnych i antypsychotycznych).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lisdeksamfetaminy (Elvanse) w miejsce atomoksetyny (Strattera) jest droższe i skuteczniejsze, przy

czym dodać należy, że [REDACTED]

Analiza efektywności kosztowej wskazuje, że przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) lek może być kosztowo-efektywny [REDACTED]

[REDACTED]. Ograniczeniem analizy jest przyjęty w modelu roczny horyzont czasowy, który jest znacznym uproszczeniem zważywszy na fakt, że farmakoterapia ADHD może trwać przez wiele lat. W modelu nie uwzględniano również kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Z perspektywy płatnika publicznego refundacja będzie się wiązać ze znacznym dodatkowym obciążeniem finansowym, którego dokładna skala jest jednak trudna do oszacowania ze względu na trudności ścisłego określenia populacji.

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację refundacyjną (PBAC 2014) i trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne (PBAC 2014, SMC 2013, AWMMSG 2013), które jednak nie pochodzą z krajów o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Główne argumenty decyzji

Ze względu na dostępne dowody naukowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz praktykę kliniczną, która wskazuje na korzyści ze stosowania leku, Rada rekomenduje refundowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Efektem wprowadzenia leku powinno być poszerzenie spektrum dostępnych leków i zwiększenie konkurencji cenowej pomiędzy nimi.

Uwaga Rady:

Rada stoi na stanowisku, że wszystkie leki stosowane w II linii leczenia ADHD powinny znaleźć się w jednej grupie limitowej.

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 2019 r., poz. 784), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4330.8.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych”. Data ukończenia: 06.05.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 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 Pharmaceuticals Ireland Limited).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 37/2019 z dnia 13 maja 2019 roku
w sprawie oceny leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu
lekowego: „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka
gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg/1,5 ml, EAN: 5909990850501, w ramach programu lekowego: „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem włączenia kabazytakselu do istniejącego programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.



Rada stoi na stanowisku potrzeby rewizji programu lekowego leczenia zaawansowanego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w szczególności dopuszczenie do stosowania obu leków hormonalnych (octanu abirateronu i enzalutamidu) przed chemioterapią bez uzależnienia od stopnia złośliwości (skala Gleasona).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Istniejący program leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego obejmuje dwa leki o działaniu hormonalnym – octan abirateronu i enzalutamid oraz cytotoksyczny radiofarmaceutyk emitującym cząstki alfa – dichlorek radu 223.

Wnioskodawca zabiega o włączenie do leczenia tych chorych leku cytostatycznego – kabazytakselu.

W czerwcu 2012 r. Rada zajmowała stanowisko w sprawie kabazytakselu i uznała wtedy „za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów



z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”. Rada uznała, że „Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytaksem za kosztowo nieefektywną.” Analogiczną rekomendację wydał wtedy Prezes Agencji.

Rozważając obecny wniosek, Rada zwracała uwagę, czy dostępne są nowe dane, które nakazywałyby rewizję uprzedniego stanowiska.

Dowody naukowe

Wnioskodawca jako komparatory dla kabazytakselu zaproponował octan abiratonu, enzalutamid i dichlorek radu 223. Brak jest badań porównujących efektywność tych trzech technologii. Główne informacje dotyczące skuteczności pochodzą z czterech prób klinicznych z randomizacją, z których każda dotyczyła odrębnej technologii. Kabazytaksel badanie TROPIC, octan abirateronu (COU-AA-301), enzalutamid (AFFIRM) i dichlorek radu Ra-223 (ALSYMPCA). W badaniu TROPIC porównywano kabazytaksel z mitoksantronem. Kabazytaksel okazał się skuteczniejszy w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Podobne wyniki uzyskano w próbach klinicznych abirateronu i enzalutamidu.

W badaniu TROPIC w grupie przyjmującej kabazytaksel w porównaniu do grupy przyjmującej mitoksantron wykazano statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią nowotworu i odpowiedzią PSA. W badaniach COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA porównujących z placebo odpowiednio: octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223, także wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianych interwencji (w badaniu ALSYMPCA oceniano jedynie odpowiedź PSA).

Ze względu na brak wspólnego komparatora niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego. Co prawda wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych wskazują na pewne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie kabazytakselu, abirateronu, enzalatanibu i radu (Fryzek 2018, Tassinari 2018). Jednak z uwagi na dużą niepewnością takich oszacowań i brak wyraźnych, dużych różnic należy uznać, iż kabazytaksel nie wykazał przewagi w zakresie efektywności klinicznej i bezpieczeństwa nad komparatorami. Z uwagi na mechanizm działania – enzalutamid i abirateron jako leki hormonalne mogą być preferowane w stosunku do cytostatyków i leków cytotoksycznych.

Problem ekonomiczny

jednak ciągle terapia kabazytaksem

[REDAKCYJNE] . Dlatego Rada sugeruje, iż warunkiem włączenia kabazytakselu do programu lekowego powinno być radykalne obniżenie kosztów zakupu leku [REDAKCYJNE], aby koszt leczenia kabazytaksem był nie większy niż leczenia środkiem cytotoksycznym (dichlorkiem radu).

Główne argumenty decyzji

Skuteczność kliniczna kabazytakselu nie jest większa od porównywanych komparatorów. Z tego względu brak uzasadnienia, aby koszt jego stosowania był wyższy od występujących przy stosowaniu komparatorów.

Kabazytaksel jest kolejnym lekiem stosowanym w zaawansowanym raku stercza i powinien powiększyć paletę leków wykorzystywanych w ramach jednego programu lekowego. Brak jest uzasadnienia klinicznego dla tworzenia osobnego programu lekowego dla kabazytakselu.

Uwaga Rady:

Rada stoi na stanowisku potrzeby rewizji programu lekowego leczenia zaawansowanego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w szczególności dopuszczenie do stosowania obu leków hormonalnych (octanu abirateronu i enzulatamidu) przed chemioterapią bez uzależnienia od stopnia złośliwości (skala Gleasona).

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.4331.42.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Data ukończenia: 17 stycznia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sanofi-Aventis 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: (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 129/2019 z dnia 13 maja 2019 roku
w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów
w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.4 „Leczenie
zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian zapisów w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w zakresie pkt 1.-14. i niezasadne w zakresie pkt 15.-17.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programie lekowym: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. Program lekowy obejmuje stosowanie produktów kierunkowanych molekularnie (Avastin (bewacyzumab), Erbitux (cetuksymab), Vectibix (panitumumab), Zaltrap (aflibercept)) w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi lekami cytostatycznymi, stosowanymi według schematów FOLFIRI i FOLFOX. Odnosząc się do proponowanych zmian w programie lekowym opierano się na aktualnych wytycznych krajowych (PTOK 2015) i zagranicznych (NCCN 2019, ESMO 2018) dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Zmiany w programie lekowym:

Zmiany 1, 4, 7, 9) - Usunięcie zapisów dotyczących składu chemioterapii wielolekowej FOLFIRI i FOLFOX stosowanej w skojarzeniu z lekami molekularnie celowanymi – Rada proponuje opisanie w programie wspólnego schematu dla chemioterapii FOLFIRI i FOLFOX, z uwzględnieniem możliwości modyfikacji dawek wybranych cytostatyków.

Zmiany 2, 5) - „W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu



Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu, z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni” – dodano zapis precyzujący powód przerywania leczenia co wydaje się mieć charakter wyjaśniający – zmiany zasadne.

Zmiana 3) - „W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej)” – w rekomendacjach klinicznych (PTOK i ESMO) sugeruje się, że w przypadku uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, można rozważyć stosowanie ograniczonej terapii podtrzymującej lub brak terapii aż do progresji. Wytyczne kliniczne w tym zakresie dopuszczają ograniczenie lub wstrzymanie leczenia w przypadku schematów zawierających cetuksymab – zmiana wydaje się zasadna.

Zmiana 6) – „W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej)” – w rekomendacjach klinicznych (PTOK) znajduje się odniesienie o możliwości przerywania leczenia lub jego ograniczeniu, NIE odnosi się ona do panitumumabu – zmiana nie jest oparta na rekomendacjach klinicznych, jednakże jest to zmiana dopuszczająca podjęcie takiej decyzji przez klinicystę, a nie wskazująca na konieczność takiego działania - zmianę można uznać za zasadną.

Zmiana 8) – „W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej)” – proponowana zmiana dotyczy bewacyzumabu, w wytycznych klinicznych wskazuje się na badania kliniczne, które sugerują, że w przypadku stosowania terapii z wykorzystaniem bewacyzumabu, można rozważyć ograniczenie lub przerwanie stosowania chemioterapii (badania AIO 0207,

PRODIGE 9, SAKK 41/06) w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu i powrót do standardowego leczenia w przypadku progresji - zmianę można uznać za zasadną.

Zmiany 10 i 12) – „Potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS (w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) - w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI” – proponowane zmiany są zgodne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi (ESMO, NCCN) – zmiany zasadne.

Zmiana 11, 13, 14) – wykreślenie z badań wykonywanych podczas kwalifikacji do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem oznaczania poziomu mocznika i dehydrogenazy mleczanowej – oznaczenie poziomu mocznika było jednym z elementów wykluczenia niewydolności nerek przed rozpoczęciem leczenia. Wydaje się, że oznaczenie poziomu kreatyniny jest wystarczające. Wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej jest jednym z działań niepożądanych związanych ze stosowaniem oxaliplatyny. Oznaczenie jej poziomu przed rozpoczęciem leczenia cetuksymabem i panitumumabem nie wydaje się być konieczne – zmiany zasadne.

Zmiana 15 – wykreślenie z grupy badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia cetuksymabem lub panitumumabem oznaczania poziomu fosfatazy alkalicznej – podwyższenie fosfatazy alkalicznej jest typowe dla terapii tymi lekami – zmiana niezasadna.

Zmiana 16, 17 – wykreślenie z grupy badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia bewacyzumabem i afliberceptem oznaczania poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy – wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej jest działaniem niepożądanym towarzyszącym stosowaniu bewacyzumabu i afliberceptu w skojarzeniu z chemioterapią, oznaczenie poziomu wydaje się użyteczne –zmiana niezasadna.

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 PLR.4604.482.2019.PB z dnia 22.04.2019 r.

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.4320.4.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach

programu lekowego: »Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)«. Data ukończenia: 10 maja 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 roku

w sprawie oceny leku Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901,*
- *Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389918,*
- *Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956,*

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), w ramach nowej grupy limitowej (wspólnej dla wszystkich analogów GLP-1), jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową. Kontynuacja refundacji leku powinna być uzależniona od wykazania skuteczności leczenia (redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia).



Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek refundacyjny dotyczy produktu leczniczego Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu zawężonym w stosunku do wskazań rejestracyjnych. Jest to czwarty oceniany przez Radę Przejrzystości (RP) lek z grupy analogów peptydu glukagono-podobnego (GLP-1), które zwiększają wydzielanie insuliny po posiłku, obniżają apetyt i zmniejszają masę ciała. Poprzednio oceniane 3 leki z grupy GLP-1: dulaglutyd (produkt leczniczy Trulicity), liraglutyd (produkt leczniczy Victoza) i eksenatyd (produkt leczniczy Bydureon) otrzymały warunkowo-pozytywne opinie Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji. Według wytycznych, u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rekomendowane są również leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, empagliflozyna, dapagliflozyna), także pozytywnie zaopiniowane przez RP.

Dowody naukowe

Wyniki badania SUSTAIN 4 wskazują na wyższą skuteczność semaglutynu w porównaniu z insuliną glargine w zakresie m.in. redukcji poziomu HbA1c i masy ciała. Semaglutyn powodował mniejszą liczbą hipoglikemii, jednak jego stosowanie wiązało się z wieloma zdarzeniami niepożądanymi, przede wszystkim dotyczącymi układu pokarmowego. U pacjentów stosujących semaglutyn, niezależnie od dawki, zaobserwowano istotną statystycznie redukcję masy ciała, stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w porównaniu z grupą pacjentów stosującą insulinę glargine. W zakresie ocenianych w badaniu zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

W badaniu SUSTAIN 6 semaglutyn istotnie statystycznie redukował ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w stosunku do placebo (złożony punkt końcowy, obejmujący: pierwszy zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał serca lub udar niezakończony zgonem mniejszy o 26%; HR = 0,74 95%CI (0,58, 0,95).

W metaanalizie Witkowski 2018 wykazano, że semaglutyn w dawce 1 mg podawany w terapii skojarzonej z 1 lub 2 lekami przeciwcukrzycowymi jest najbardziej skuteczny ze wszystkich preparatów GLP-1 w zakresie redukcji HbA1c oraz redukcji masy ciała po 6 miesiącach leczenia oraz bardziej skuteczny m.in. od dulaglutynu, eksenatydu i liraglutynu w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego. Należy również nadmienić, iż rekomendacja kliniczna NICE

2017 i rekomendacje Prezesa dotyczące zasadności finansowania agonistów GLP-1 wskazują na konieczność przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia po 6 –12 miesiącach terapii, w celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia. Zadawalającą odpowiedź metaboliczną w wytycznych NICE zdefiniowano jako redukcję HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz redukcję wyjściowej masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem terapii.

Problem ekonomiczny

Z przeprowadzonych oszacowań wynika, iż stosowanie produktu Ozempic wiąże się

. Niepewna jest jednak wielkość populacji chorych kwalifikujących się do leczenia preparatem Ozempic.

Główne argumenty decyzji

Produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd) jest skuteczny w obniżaniu HbA1c o 1 punkt i masy ciała o ponad 3%, przy mniejszej częstości hipoglikemii niż długo działający analog insuliny. Wszystkie dotychczasowe stanowiska RP i rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące 3 innych leków z grupy analogów GLP-1 były pozytywne. Leki te są rekomendowane w drugiej linii leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 (w przypadku nieskuteczności metforminy).

Uwaga Rady:

Rada 3-krotnie rozpatrywała leki z grupy analogów GLP-1 i zajmowała pozytywne stanowisko. Z chwilą wprowadzenia tych leków do refundacji powinny one znaleźć się w jednej grupie limitowej, aby wywołać konkurencję cenową pomiędzy nimi.

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 2019 r., poz. 784), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4330.9.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA)”.
Data ukończenia: 30 kwietnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novo Nordisk 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: (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 39/2019 z dnia 13 maja 2019 roku

w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058,
- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065,

w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

[redacted] i zwiększenie populacji pacjentów poddanych terapii w I linii leczenia, należy rozważyć wprowadzenie [redacted] mechanizmów RSS - [redacted] obniżenia kosztu leku i wprowadzenia mechanizmu cappingu.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Rokowanie w tej grupie pacjentów jest złe - ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych. Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie EGFR do leczenia pierwszej linii. Zakres proponowanej refundacji jest tożsamy z zakresem rejestracji leku, czyli obejmuje leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor



naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR) lub leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

Prezes AOTMiT, w dniu 26 maja 2017 r., wydał negatywną rekomendację (nr 30/2017) objęcia produktu leczniczego Tagrisso, ozymertynibu refundacją. W uzasadnieniu negatywnej opinii podkreślono brak wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących wnioskowaną terapię oraz wyniki analizy ekonomicznej, która wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Aktualnie (od 2017-11-01) Tagrisso (ozymertynib) jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” jedynie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją T790M w genie EGFR.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Tagrisso jest obecnie finansowany w

Dowody naukowe

W analizie uwzględniono głównie badanie randomizowane III fazy o akronimie FLAURA (publikacja Soria, NEJM 2018), w którym bezpośrednio porównywano stosowanie ozymertynibu względem standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu, spełniającego kryteria włączenia. W wyniku bezpośredniego porównania ozymertynibu do standardowych EGFR-TKIs w pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zaobserwowano istotnie statystycznie różnice w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu o 54% w grupie ozymertynibu oraz wydłużenia mediany czasu do progresji lub zgonu o 8,7 miesiąca w grupie ozymertynibu (18,9 vs 10,2 miesiąca) w populacji ogólnej. Zaobserwowano również redukcję ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 37% w grupie ozymertynibu, mediana czasu przeżycia całkowitego nie mogła być oszacowana w żadnej z grup (dojrzałość danych wynosiła w trakcie publikacji danych 25%). Opisano natomiast, że większy odsetek pacjentów pozostawał przy życiu w 6, 12 oraz 18 miesiącu trwania badania w grupie pacjentów poddanej terapii ozymertynibem niż w grupie kontrolnej (po

18 m-cach różnica wynosiła 83% vs 71%). W subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w o 5,6 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 53% w grupie ozymertynibu. W podgrupie pacjentów bez przerzutów do OUN osiągnięto istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 8,2 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji o 60% w grupie ozymertynibu.

Bezpieczeństwo ozymertynibu oceniono również na podstawie danych z badania FLAURA w populacji obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę losowo przydzielonego leku. Występowanie zdarzeń niepożądanych odnotowano w podobnej liczbie u pacjentów w obu grupach (98%). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały wysypka lub zmiany trądzikowe, biegunka oraz suchość skóry. Autorzy badania klinicznego odnotowali nieco niższą częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego u pacjentów, u których zastosowano osimertynib.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce wybranych komparatorów, tj. erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu jest

W związku z tym ozymertynib

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych długookresowych odnośnie przeżycia.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w horyzoncie dwóch lat. wydatki płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z ceny ozymertynibu – miesięczny koszt terapii z zastosowaniem ozymertynibu jest znacznie wyższy od miesięcznego kosztu erlotynibu, gefitynibu i afatynibu. Decyzja o refundacji ozymertynibu w I linii leczenia wpłynie również na zmniejszenie liczby pacjentów stosujących obecnie erlotynib, gefitynib i afatynib w I linii leczenia oraz stosujących ozymertynib w II linii po niepowodzeniu EGFR-TKI (erlotynibu, gefitynibu i afatynibu).

Całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją ozymertynibu w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą

mln zł w pierwszym roku refundacji oraz mln zł w drugim roku, odpowiednio: mln mln wg AOTMiT) zł oraz (mln wg AOTMiT) mln zł. Koszty refundacji samego ozymertynibu w I linii w analogicznych latach będą wynosić mln (mln wg AOTMiT) zł w pierwszym roku oraz (wg AOTMiT) mln zł w drugim roku. Koszty inkrementalne oszacowane w obliczenia własnych AOTMiT są zbliżone do obliczeń przedstawionych przez wnioskodawcę w wariancie maksymalnym.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Tagrisso (ozymertynib) przy braku nasilenia objawów ubocznych. Zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu do aktualnie dostępnej terapii, powoduje redukcję ryzyka progresji o 54% oraz wydłużenia mediany czasu do progresji o 8,7 miesiąca (18,9 vs 10,2 miesiąca) w populacji ogólnej. Zaobserwowano również redukcję ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 37%. Dodatkowo, w subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 5,6 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji o 53% w grupie ozymertynibu. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest jednak

. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Tagrisso (ozymertynib) konieczne wydaje się obniżenie ceny leku.

Uwaga Rady:

Rada stoi na stanowisku, że należy rozważyć możliwość utworzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich leków ukierunkowanych molekularnie u chorych z mutacją w genie EGFR, stosowanych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

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 2019 r., poz. 784), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.7.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego »B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)«”. Data ukończenia: 30.04.2019.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) 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: (AstraZeneca AB).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 130/2019 z dnia 13 maja 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak trójkąta zatrzonowcowego
(ICD-10: C06.2)

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, fiolka á 40 mg (fiolka 4 ml, 10 mg/ml), we wskazaniu: rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak trójkąta zatrzonowcowego należy do nowotworów jamy ustnej, które charakteryzują się nieprawidłowym i nieprzerwanym wzrostem chorych komórek nabłonka w jamie ustnej. Umiejscowiony jest w przestrzeni zatrzonowej. Pacjenci cierpiący na płaskonabłonkowego raka w regionie szyi i głowy, w tym raka języka, po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu finansowanych technologii medycznych, mają bardzo złe rokowanie. Według danych NFZ w 2017 r. rozpoznanie nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej – przestrzeń zatrzonowa postawiono u 250 chorych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego – CheckMate 141, przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W okresie obserwacji, wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca, odnotowano 28% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów z nowotworem jamy ustnej w ramieniu niwolumabu, względem standardowej terapii. Po 24 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia całkowitego wyniósł 16,9% w grupie niwolumabu i 6,0% w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo stosowania



We wspomnianym wyżej badaniu odnotowano 2 związane z zastosowanym leczeniem zgony w grupie niwolumabu oraz 1 zgon w grupie standardowej terapii. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 17% chorych leczonych niwolumabem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również bieżącego wskazania.

Konkurencyjność cenowa

Oszacowane wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Opdivo dla pojedynczego pacjenta z analizowanej populacji są zbliżone do szacunkowych kosztów komparatora, przy uwzględnieniu cen z DGL.

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

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach. W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Lek otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości (SRP 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r.), jak i Prezesa AOTMiT (REK 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018r.), pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę. Do chwili obecnej program lekowy, w którym miałyby być zastosowany nie jest refundowany. Zgodnie z danymi NFZ pacjenci z historią leczenia zgodną z wnioskiem załączonym do zlecenia Ministra Zdrowia będą stanowić pojedyncze przypadki. Wpływ na sumaryczne wydatki podmiotu zobowiązanego będzie zatem, pomimo wysokich kosztów leku, stosunkowo mały.

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

W Polsce we wskazaniu rak trójkąta zatrzonowcowego refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, karboplatyna, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina. Ponadto, w ramach programu lekowego B.52 w I linii leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie refundowany jest cetuksymab.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne.

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.422.33.2019 „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak trójkąta zatrzonowcowego (ICD-10: C06.2)”. Data ukończenia: 9 maja 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 131/2019 z dnia 13 maja 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla)
tarczycy (ICD-10: C73)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta, którego nieskutecznie leczono chirurgicznie oraz jodem-131.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak tarczycy z komórek Hurthla (HCC) jest nowotworem złośliwym zaliczanym do raków zróżnicowanych: według niektórych klasyfikacji stanowi on podtyp raka pęcherzykowego. Jest nowotworem bardzo rzadkim: tylko 3-5% ogółu zachorowań na raka tarczycy stanowi rak z komórek Hurthla. U pacjenta, którego dotyczy wniosek, nieskuteczne było leczenie chirurgiczne oraz leczenie jodem-131. W takich przypadkach rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie sorafenibu lub lenwantynibu, które nie są obecnie finansowane w Polsce. Niekontrolowana progresja raka z komórek Hurthla opornego na leczenie jodem prowadzi do uogólnienia choroby i w konsekwencji do śmierci.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu z randomizacją DECISION (Bose i wsp. 2014), porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu vs. placebo w leczeniu chorych z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Populacja chorych w tym badaniu była więc szersza niż wnioskowane wskazanie: subpopulacja pacjentów z rakiem tarczycy z komórek Hurthla stanowiła 17,9% pacjentów w grupie sorafenibu i 17,6% pacjentów w grupie placebo - łącznie 74 chorych (większość stanowili chorzy na raka brodawkowatego). W badaniu wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu



do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.). Analiza podgrup nie wykazała by skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych na raka z komórek Hurthla była mniejsza niż wśród ogółu chorych leczonych w tym badaniu.

Wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo dla jakości życia. Jednocześnie, nie wykazano zysku w zakresie przeżyć całkowitych. Inne zidentyfikowane badania dotyczące omawianego zagadnienia były jednoramienne lub miały charakter obserwacyjny.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie sorafenibu wiąże się z istotną klinicznie toksycznością. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu DECISION były reakcja skórna ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Nexavar. W związku z tym relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA i oceniono ją jako pozytywną. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że nie udokumentowano wpływu stosowania Nexavaru na wydłużenie przeżycia chorych na zróżnicowanego raka tarczycy, wykazano natomiast niekorzystny wpływ na jakość życia.

Konkurencyjność cenowa

Alternatywną technologię dla sorafenibu stanowi w omawianym wskazaniu lenwatynib (aktualnie nie jest on finansowany w omawianym wskazaniu). Koszt 3 cykli terapii lekiem Nexavar (sorafenib) wyniesie ok. 43 tys. wg ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz ok. 26,2 tys. zł wg ceny z komunikatu DGL. Z obliczeń analityków AOTMiT wynika, iż koszt 3 cykli terapii sorafenibem jest niższy od porównywalnego kosztu lenwatynibem o blisko 11 tys. zł.

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

Populacja docelowa w analizowanym wskazaniu wyniesie około 10 pacjentów rocznie. Oszacowany w ten sposób koszt dla płatnika publicznego wyniesie ok. 1,7 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny ze zlecenia Ministra Zdrowia oraz ok. 1 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny wg komunikatu DGL.

Oszacowania te obarczone są dużą niepewnością, gdyż brak jest danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych na raka tarczycy z komórek Hurthla opornych na leczenie jodem radioaktywnym.

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

Lekiem stosowanym obok sorafenibu w omawianym wskazaniu jest lenwatynib. Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2018 określają lenwatynib jako terapię

preferowaną w stosunku do sorafenibu. Lenwatinib nie jest obecnie refundowany w Polsce. W przypadku chorych, u których nie można zastosować sorafenibu lub lenwatinibu, stosuje się leczenie objawowe.

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.422.34.2019 „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD10: C73)”. Data ukończenia: 6 maja 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 40/2019 z dnia 13 maja 2019 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leków:

- *Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg,*
- *Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg,*

we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Celem jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ospolot (sultiam) we wskazaniu padaczka; padaczka lekooporna; padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Oceniana technologia była przedmiotem oceny AOTMiT w 2013 r. we wskazaniach: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa (BIP 122/20132) i padaczka lekooporna pod postacią zespołu Doose'a (BIP 123/20133) i uzyskała opinię negatywną.

Padaczka (ICD-10: G40) jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1% [Szczeklik 2014]. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych [PTN 2016].

Dowody naukowe



Żadna z czterech odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymienia sultiamu.

Z pięciu odnalezionych publikacji omawiających skuteczność kliniczną sultiamu, trzy wskazują jego większą skuteczność w przypadku porównania z fenobarbitem oraz pregabaliną w leczeniu napadów padaczkowych, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

W ocenie dwóch ekspertów klinicznych oceniana terapia „powinna być finansowana w odniesieniu do pacjentów z padaczką ogniskową głównie wieku dziecięcego oraz we wskazaniu padaczka jak i padaczka lekooporna”, a także w „przypadkach podyktowanych biologiczną lekoopornością lub kontynuacją leczenia preparatem zleconym w innym kraju, powinno być zasadne wydawanie zgody na refundację w ramach importu docelowego (...)”.

Eksperci także zgodnie zwracają uwagę na fakt, że nie ma jednego leku przeciwpadaczkowego dla wszystkich pacjentów. Od dawna w leczeniu padaczki obowiązuje zasada indywidualnego doboru leku dla konkretnego pacjenta chorującego na padaczkę, a nie ogólnie dla pacjenta z padaczką. W kanonie i standardzie postępowania terapeutycznego obowiązuje wybór leku zgodnie z rodzajem napadu padaczkowego, wiekiem, płcią, funkcjonowaniem chorego (upośledzenie umysłowe, zdolności poznawcze, nauka, praca).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia razem ze zleceniem, w latach 2016-2019 (od lipca 2016 do marca 2019 r.), w ramach importu docelowego pozytywnie rozpatrzono 24 wnioski o refundację dla 12 unikalnych PESELI. Łączna kwota zgód na refundację to 31 908 zł netto.

Brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania produktów leczniczych Ospolot.

Główne argumenty decyzji

Ze względu na opinie ekspertów klinicznych dotyczących zastosowania omawianej interwencji, bardzo ograniczone jej dotychczasowe zastosowanie w Polsce, niewielkie koszty ponoszone przez płatnika publicznego na jej refundację oraz mając na względzie komfort możliwości wyboru omawianej interwencji przez lekarza w odniesieniu do konkretnego pacjenta Rada pozytywnie opiniuje zasadność finansowania Ospolotu (sultiam) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.5.2019 „Produkty lecznicze Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka; padaczka lekooporna; padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta”. Data ukończenia: 8 maja 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 41/2019 z dnia 13 maja 2019 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leków:

- *Inovelon (rufinamide), tabletki à 100 mg;*
- *Inovelon (rufinamide), tabletki à 200 mg;*
- *Inovelon (rufinamide), tabletki à 400 mg,*

we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.01.2019 r., Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Inovelon (rufinamide) tabletki: à 100 mg; à 200 mg; à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 „Prawo farmaceutyczne”. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 19) aktualnie w Polsce we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie, refundowanych jest 16 produktów leczniczych, zawierających 6 substancji czynnych: gabapentyna, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, wigabatryna; zespół Westa: refundowany jest 1 produkt leczniczy zawierający 1 substancję czynną: wigabatryna. W obwieszczeniu nie zidentyfikowano refundowanych produktów leczniczych stosowanych we wskazaniach: zespół Lennox-Gastauta oraz Zespół Rasmussena.



Dowody naukowe

Według American Academy of Neurology (AAN 2018), rufinamid jest skuteczny jako terapia dodatkowa u pacjentów z LGS, ale korzyści z jego stosowanie są niewielkie. Wytyczne organizacji NICE, mówią o możliwości zastosowania rufinamidu w 3 linii leczenia pacjentów z LGS. U dzieci od 4 r.ż., można zastosować rufinamid jako terapię wspomagającą (SIGN 2018).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 5 badań pierwotnych oraz 3 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności rufinamidu. Przeprowadzone badania kliniczne potwierdziły, że częstość napadów padaczkowych była znacznie mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących rufinamid. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały bóle i zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senności. U pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta najczęstsze działania niepożądane obejmowały wymioty i senność. Działania niepożądane zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stanowiącymi przyczynę przerwania leczenia rufinamidem były wysypka i wymioty.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z odnalezionym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 13.01.2016 r. (znak pisma: PLD.46434.169.2016.AŁ) dotyczącym przygotowania opracowania oceny technologii medycznych, dotyczącego zasadności finansowania terapii produktem leczniczym Inovelon (rufinamid) we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, oraz z informacją otrzymaną z Ministra Zdrowia z dnia 16.05.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.518.2019.AD), wynika, że łączna kwota refundacji leku Inovelon wyniosła odpowiednio w latach: 2012 241 390 tys. zł., 2013 – 250 479 tys. zł.; 2014 – 350 463 tys. zł.; w 2015 - 271 134 tys. zł., a w latach 2017-2018 – 612 259 tys. zł. Szacunkowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta produktem leczniczym Inovelon w dawce 400 mg, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi w przypadku pacjentów nieleczonych walproinianem: 35 231,2 zł. (opakowanie 50 szt.) oraz 44 582,5 zł. (opakowanie 60 szt.), a w przypadku pacjentów leczonych walproinianem: 28 228,0 zł. (opakowanie 50 szt.) oraz 33 224,4 zł (opakowanie 60 szt.).

Główne argumenty decyzji

Wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność rufinamidu w zmniejszaniu częstości napadów padaczkowych. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania rufinamidu jako leczenia wspomagającego.

Z informacji przekazanych przez Ministra Zdrowia wynika, że w latach 2017-2018 liczba unikalnych PESELI (liczba pacjentów) we wnioskach o refundację produktu leczniczego wyniosła: 17 dla wskazania padaczka lekooporna; 15 dla wskazania zespół Lennox-Gastauta. Dla wskazania zespół Westa i zespół Rasmussena,

do Ministra Zdrowia nie wpłynął żaden wniosek o refundację w trybie importu docelowego dla wnioskowanej technologii. Należy przypuszczać, że w kolejnych latach liczba pacjentów stosujących tę technologię medyczną będzie podobna, co za tym idzie obciążenie dla płatnika publicznego będzie również podobne.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.3.2019 „Inovelon (rufinamid) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena”. Data ukończenia: 7.05.2019 r.