



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.24.2019.LAn

Protokół nr 22/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 10 czerwca 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:00

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

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
4. Rafał Niżankowski
5. Tomasz Pasierski
6. Piotr Szymański
7. Janusz Szyndler
8. Andrzej Śliwczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Jakub Pawlikowski

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku TREMFYA (guselkumabum) w ramach programu lekowego: „B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku ADCETRIS (brentuximab) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab Vedotim w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C 84)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leków TAFINLAR (dabrafenibum) + MEKINIST (trametinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C34)”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: zespół Klippel-Trenaunay.
6. Zakończenie posiedzenia.



Ad 1. Rada jednogłośnie (8 osób „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dla leku Tremfya, stosowanego w ramach programu lekowego dot. leczenia łuszczycy plackowatej (wniosek refundacyjny).

W trakcie trwania prezentacji, na posiedzenie przybył Artur Zaczyński, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

We wstępnej dyskusji Rady udział brali Rafał Niżankowski i Andrzej Śliwczyński. Propozycję stanowiska przedstawiła Anna Cieślik, po czym Rada kontynuowała dyskusję, w czym udział brali: Janusz Szyndler, Anna Cieślik, Andrzej Śliwczyński i Michał Myśliwiec.

Rada wysłuchiwała opinii osób dopuszczonych do udziału w posiedzeniu:

- eksperta z dziedziny medycyny - dr hab. n. med. prof. nadzw. UM Aleksandry Lesiak z Kliniki Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej UM w Łodzi,
 - przedstawicielki pacjentów - p. Dagmary Samselskiej, Przewodniczącej Unii Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę i ŁZS, Prezesa Zarządu AMICUS Fundacja Łuszczycy i ŁZS,
- które odpowiadały także na pytania Rady.

Po sformułowaniu treści stanowiska, w czym udział brali: Piotr Szymański, Andrzej Śliwczyński, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski i Anna Cieślik, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dla leku Adcetris, stosowanego w ramach programu lekowego dot. leczenia skórniego chłoniaka T-komórkowego (wniosek refundacyjny).

Głos zabrali Andrzej Śliwczyński i Tomasz Pasiński, po czym propozycję stanowiska przedstawił Tomasz Pasiński. W formułowaniu treści stanowiska udział brali: Michał Myśliwiec, Andrzej Śliwczyński i Tomasz Pasiński.

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

Ad 4. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dla leków TAFINLAR (dabrafenibum) + MEKINIST (trametinibum), stosowanych w ramach programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (wniosek refundacyjny).

We wstępnej dyskusji Rady głos zabrali Rafał Niżankowski i Andrzej Śliwczyński, po czym propozycję stanowiska przedstawił Janusz Szyndler.

Rada kontynuowała dyskusję, w czym udział brali: Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Andrzej Śliwczyński, Tomasz Pasiński, Piotr Szymański, Janusz Szyndler i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dot. stosowania substancji czynnej sirolimusum we wskazaniu pozarejestryjnym dot. zespołu Klippel-Trenaunay.

W trakcie trwania prezentacji, posiedzenie opuścił
Andrzej Śliwczyński.

Propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński, natomiast w dyskusji Rady i formułowaniu treści opinii udział brali: Rafał Nizankowski, Michał Myśliwiec i Artur Zaczyński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 12:20.

Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

.....
(data i podpis)



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 47/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku
w sprawie oceny leku Tremfya (guselkumabum) w ramach programu
lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy
plackowatej(ICD-10 L 40.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya, guselkumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, amp.-strzy. 1 ml, EAN: 5413868113006, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej(ICD-10 L 40.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem, że koszty związane z refundacją Tremfya nie będą przekraczać kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym, stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do [redacted].

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, preparatu Tremfya, do stosowania u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii. Populacja wnioskowana jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem produktu Tremfya. [redacted] oraz finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej. Produkt leczniczy Tremfya we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

Problem kliniczny

Łuszczycyca jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Szacuje się, że u 70–80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych. U pozostałych pacjentów nasilenie zmian jest większe i konieczne bywa wdrożenie fototerapii, a nierzadko także leczenia ogólnego. Wg ekspertów klinicznych, szacunkowa liczebność pacjentów, ze wskazaniem określonym we wniosku, to ok. 24,5-25,5 tys. osób.



Dowody naukowe

Wnioskodawca wskazał, że komparatorami dla guselkumabu są: infliksymab, adalimumab oraz ustekinumab, a od listopada 2018 roku, w związku z wejściem w życie nowej wersji Programu lekowego [Program lekowy leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)], również sekukinumab i iksekizumab. Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie określonych punktów końcowych, takich jak: ocena odpowiedzi chorych na leczenie (PASI), aktywność choroby oraz oceny jakości życia. Wyniki porównania guselkumab vs. adalimumab otrzymano na podstawie 16, 24 i 48 tygodniowego czasu obserwacji. Przeprowadzona analiza wyników obu badań wykazała wyższą skuteczność guselkumabu w porównaniu do adalimumabu. Uzyskane wyniki wskazują, że znacznie wyższe odsetki chorych leczonych guselkumabem, w porównaniu z adalimumabem, osiągają odpowiedzi PASI 100, PASI 90 i PASI 75.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych pozytywnych dla leku Tremfya w postaci ciężkiej łuszczycy (NICE 2018, SMC 2018, NCPE 2018, CADTH 2018, HAS 2018).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tremfya (guselkumab) jest refundowany w 12 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie guselkumabu w miejsce ADA, INF, SEK i UST

Główne argumenty decyzji

Guselkumab jest proponowany jako alternatywa dla innych terapii biologicznych, zalecanych w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych. Dowody z badań klinicznych i porównań pośrednich pokazują, że guselkumab może być bardziej skuteczny niż inhibitory TNF-alfa i ustekinumab. W badaniach klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wykazano, że podanie guselkumabu istotnie statystycznie wpływa na poprawę odpowiedzi PASI w porównaniu z adalimumabem oraz placebo zarówno po 16, jak i 24 tygodniach leczenia.

Koszty związane z refundacją GUS nie powinny przekraczać kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym, stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

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 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.12.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego «Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)»”. Data ukończenia: 30.05.2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. Z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag 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: (Janssen-Cilag Polska Sp. Z o.o).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 48/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku
w sprawie oceny leku Adcetris (brentuximabum vedotinum)
w ramach programu lekowego „Brentiksymbab Vedotin w leczeniu
skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. Proszku, EAN: 5909991004545, w ramach programu lekowego „Brentiksymbab Vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości proponuje

Rada uważa, że wnioskowany program powinien być połączony w jeden z istniejącym programem B.77.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ziarniniak grzybiasty i pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek zaliczane są do pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T, będących chłoniakami nieziarniczymi (chłoniakami nie-Hodgkina). Występuje głównie u ludzi w starszym wieku. Przebieg kliniczny cechuje obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które w miarę postępu choroby mogą tworzyć bardziej rozlane nacieki i zmiany guzkowate, z powstającymi w ich obrębie owrzodzeniami. Rokowanie zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują < 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97–98%. W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany obejmują > 10% powierzchni skóry, 10-letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat. Transformacja MF do chłoniaka agresywnego wiąże się z pogorszeniem rokowania, a średni czas przeżycia chorych od momentu transformacji wynosi 11–36 miesięcy.



Brentuksymab vedotin (BV) jest koniugatem przeciwciała i leku, który transportuje lek przeciwnowotworowy, powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30

[Redacted text block]

Dowody naukowe

Randomizowane badanie kliniczne ALCANZA wykazało znaczący wzrost odpowiedzi na leczenie w grupie BX w stosunku do grupy leczonej beksarotenenem (BX) lub metotreksatem (MTX).

Problem ekonomiczny

[Redacted text block]

Główne argumenty decyzji

Dowody naukowe i stosowanie zawężone do rzadkich sytuacji klinicznych (ok 100 chorych rocznie).

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 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.11.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: «Brentuksymab vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)»”. Data ukończenia: 30 maja 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 49/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny leków Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (tramety nib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C34)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584,*
- *Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591,*
- *Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607,*
- *Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645,*
- *Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813,*
- *Mekinist (tramety nib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851,*

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem (ICD-10 C34)”.

Jednocześnie, Rada uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 28 kaps., EAN: 5909991078584,*
- *Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 50 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078591,*
- *Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 28 kaps. EAN: 5909991078607,*
- *Tafinlar (dabrafenib), kapsułki twarde, 75 mg, 120 kaps., EAN: 5909991078645,*



- *Mekinist (trametynib), tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141813,*
- *Mekinist (trametynib), tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., EAN: 5909991141851,*

w ramach ujednoliczonego programu lekowego, obejmującego wszystkie finansowane terapie niedrobnokomórkowego raka płuca, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada akceptuje przedstawiony RSS, ale z uwagi na słabość dowodów naukowych, proponuje wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, w oparciu o efekty leczenia i zwrot kosztów terapii w przypadku, jeżeli czas przeżycia chorego poddanego terapii, nie przekroczy mediany przeżycia całkowitego, uzyskanej w populacji objętej badaniami klinicznymi II fazy.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych *Tafinlar (dabrafenib)* i *Mekinist (trametynib)* w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)”.*

Dowody naukowe

*Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Do jednych z przyczyn nowotworu płuca należą nieprawidłowości w genach kodujących białka lub domeny wewnątrzkomórkowe receptorów czynników wzrostu. Jedną z takich mutacji jest mutacja typu V600 w genie *BRAF*. Wykazano, że 3 letnie przeżycie pacjentów z nieresekcyjnym rakiem gruczołowym w III i IV stopniu zaawansowania z mutacją *BRAF* wynosi około 24%. Jednakże w związku z faktem, że mutacja *BRAF* jest stosunkowo rzadko występującym zjawiskiem w populacji pacjentów z rakiem gruczołowym (mutację stwierdza się u około 1 - 2% pacjentów), rokowanie w tej populacji pacjentów nie jest precyzyjnie określone.*

*Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań fazy II (Planchard 2016, Planchard 2017), bez zaślepienia, przeprowadzone u pacjentów niedrobnokomórkowym nowotworem płuca z mutacją *BRAF V600* w III i IV stopniu zaawansowania wykazały, że u chorych wcześniej leczonych chemioterapią, odpowiedź na leczenie dabrafenibem i trametynibem wystąpiła u 63,2% chorych, a szacowana mediana OS wyniosła 18,2 miesiąca. Roczne oraz dwuletnie*

przeżycie całkowite uzyskano odpowiednio u: 66% oraz 39% chorych. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 9,7 miesięcy. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 59,6% pacjentów natomiast całkowitą remisję u 3,5%. W przypadku stosowania ocenianych leków w pierwszej linii leczenia, szacowana mediana OS wyniosła 24,6 miesiąca. 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite uzyskano odpowiednio u: 91%, 74% oraz 51% chorych. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 10,9 miesiąca. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 58% pacjentów natomiast całkowitą remisję u 6%.

Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego jest akceptowalny. Działania niepożądane terapii dabrafenibem i trametynibem zazwyczaj nie przekraczały 2 stopnia toksyczności wg CTC. W badaniach Planchard 2016 (\geq II linia leczenia) i w badaniu Planchard 2017 (I linia leczenia) zmarło odpowiednio 4 (7%) i 1 (3%) pacjentów na skutek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją.

Aktualne, zagraniczne rekomendacje kliniczne europejskie (ESMO 2018), hiszpańskie (SEOM 2019), amerykańskie (NCCN 2019) wskazują na zasadność stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca IV stopnia z mutacją BRAF V600E zarówno w I jak i w II linii leczenia. Wytyczne ASCO 2017 ograniczają zastosowanie skojarzenia dabrafenibu z trametynibem do pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej immunoterapię. Polskie wytyczne PTOK (2019), zalecają w ramach I linii leczenia NDRP dwulekowe schematy z cisplatyną lub karboplatyną, natomiast w II linii leczenia zalecają zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji bądź ozymertynibu. W wytycznych nie sformułowano specjalnych zaleceń dla pacjentów z obecnością mutacji BR AF.

Zdaniem eksperta klinicznego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej), poproszonego o opinię w przedmiotowej sprawie, zasadne jest finansowanie wnioskowanej technologii, z zastrzeżeniem że populacja objęta programem powinna dotyczyć pacjentów z gruczołowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E, ponieważ w badaniu rejestracyjnym, chorzy z tym typem nowotworu stanowili ponad 90% pacjentów. Ekspert zwrócił też uwagę, że zastosowanie ocenianej technologii przyczyni się do wydłużenia życia pacjentów, zarówno w przypadku stosowania jej w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu związków platyny). Rekomendacje refundacyjne pozostają w sprzeczności z rekomendacjami klinicznymi. Dotychczas wydane, negatywne rekomendacje (HAS 2018, CADTH 2017 i SMC 2017) wskazują między innymi na niewystarczające dowody kliniczne.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna (analiza CMA) wykazała, że stosowanie terapii dabrafenib+tramety nib w I linii leczenia, w miejsce terapii pemetreksed+cisplatyna wiąże się z wyższymi kosztami niezależnie od zastosowania RSS. Natomiast, zastosowanie ocenianej terapii w II linii leczenia (analiza CUA) nie jest efektywne kosztowo, w porównaniu z komparatorami (docetaksem i BSC). Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że

Główne argumenty decyzji

Skojarzone stosowanie dabrafenibu i trametinibu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji BRAF V600, jest rekomendowane przez aktualne światowe wytyczne kliniczne. Oceniane leki pozwalają na uzyskanie zadowalającego efektu klinicznego w populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem płuc w stadium III i IV, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Terapia dabrafenibem i tramety nibem dedykowana jest do bardzo wąskiej grupy pacjentów; tylko chorzy z mutacją genu BRAF mogą odnieść korzyść z terapii łączącej inhibitory BRAF i MEK. Korzyści z terapii są porównywalne do odnoszonych ze stosowania innych terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (kilkukrotne wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz dwukrotne wydłużenie czasu życia w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię).

Niemniej, dowody kliniczne na skuteczność tej terapii pochodzą z badań fazy, II bez grupy kontrolnej, na względnie niedużej grupie pacjentów, co znacząco zmniejsza wiarygodność przedstawionych wyników. Znalazło to odzwierciedlenie w negatywnych rekomendacjach refundacyjnych, w których podkreśla się, że dane na skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i tramety nibem nie są wystarczające.

Z uwagi na słabość dowodów naukowych, Rada proponuje wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, w oparciu o efekty leczenia i zwrot kosztów terapii w przypadku, jeżeli czas przeżycia chorego poddanego terapii, nie przekroczy mediany przeżycia całkowitego, uzyskanej w populacji objętej badaniami klinicznymi II fazy.

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 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.8.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) w ramach programu lekowego: «Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)»”. Data ukończenia: 30.05.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: *dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland 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: *(Novartis Poland Sp. z o.o.)*



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej sirolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół Klippel-Trenaunay

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół Klippel-Trenaunay.

Uzasadnienie

Zespół Klippela-Trénaunaya (KTS, ang. Klippel-Trénaunay syndrome) stanowi grupę malformacji naczyniowych obejmujących triadę objawów podstawowych, takich jak przerost kości i tkanek miękkich (zlokalizowany najczęściej w obrębie kończyny dolnej), rozległe żylaki, zwykle jednej kończyny oraz malformacje naczyń chłonnych, znamiona naczyniowe (naczyniaki), zlokalizowane zazwyczaj na skórze kończyny, której dotyczy wada. Nie ma on wydzielonej grupy w ramach ICD 10.

Postawienie diagnozy u chorych z zespołem Klippela-Trénaunaya wymaga złożonej diagnostyki, z wykorzystaniem ultrasonografii dopplerowskiej, wenografii, arteriografii, spiralnej TK i angio-MR. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem przecięcia objętościowego serca oraz z licznymi przetokami, należy rozważyć wykonanie badania echokardiograficznego. Diagnostyka pacjentów, u których występuje triada objawów KTS nie stwarza większych problemów.

Odnaleziono trzy wytyczne praktyki klinicznej: amerykańskie - Grupy roboczej ds. zespołu Klippela-Trénaunaya z 2016 roku (KTS Working Group 2016), europejskie - European Society for Vascular Surgery z 2015 roku (ESVS) oraz międzynarodowe - Internationa Union of Phebology (IUP). Jedynie rekomendacje KTS Working Group 2016 odnoszą się do leczenia KTS z zastosowaniem sirolimusu i rekomendują zastosowanie ocenianej interwencji w leczeniu rozległych malformacji limfatycznych, nawracających infekcji czy krwawienia z układu pokarmowego w przebiegu KTS.

Zgodnie z rekomendacjami, postępowanie w przypadku chorych z KTS jest zindywidualizowane. Zależy od stanu pacjenta i możliwości zastosowania poszczególnych interwencji. Zgodnie z danymi literaturowymi, sirolimus jest stosowany u chorych, u których przeprowadzono już interwencje chirurgiczne



i skleroterapię lub stwierdza się przeciwwskazania do tego typu terapii. W związku z tym, nie można ich uznać za terapie alternatywne dla sirolimusu, a za komparator należy przyjąć brak aktywnego leczenia.

Ograniczeniem opinii Rady jest brak dowodów wysokiej jakości, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu w KTS. Odnaleziono jedynie opisy przypadków, które odznaczają się zróżnicowaniem w zakresie charakterystyki pacjentów, zwłaszcza odnośnie do wcześniej zastosowanego leczenia.

W celu określenia wydatków związanych z refundacją sirolimusu w ocenianym wskazaniu, oszacowano minimalną (38 chorych) i maksymalną (384 chorych) liczebność pacjentów, na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych i demograficznych.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, miesięczny koszt terapii jednego pacjenta sirolimusem, z perspektywy NFZ, wynosi ok. 1 027 PLN, dla 38 pacjentów ok. 39 026 PLN, natomiast dla 384 pacjentów ok. 394 373 PLN. Koszty roczne wynoszą odpowiednio: 12 339 PLN, ok. 468 896 PLN i ok. 4 738 315 PLN.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLR.4604.469.3.2019.KK z dnia 17.05.2019 r. dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej sirolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół Klippel-Trenaunay.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4320.6.2019 „Sirolimusum we wskazaniu: zespół Klippel-Trenaunay”. Data ukończenia: 31 maja 2019 r.