



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.25.2019.MKZ

Protokół nr 23/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 17 czerwca 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Przewodniczący Rady Rafał Nizankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:06.

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Tomasz Młynarski
3. Michał Myśliwiec
4. Rafał Nizankowski – prowadził posiedzenie
5. Tomasz Pasierski
6. Rafał Suwiński
7. Janusz Szyndler
8. Dariusz Tereszowski-Kamiński
9. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady.
2. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklak) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) u pacjenta bez delecji 17p / mutacji w genie TP53).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50.0).
5. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanego przez UE w ramach EFS „Profilaktyka chorób przewlekłych i ich powikłań na obszarze Metropolii Poznań” (woj. wielkopolskie).
6. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego: „Program zapobiegania nadwadze i otyłości wśród dzieci w wieku przedszkolnym pn. «Zdrowy Przedszkolak» na lata 2020-2025” (gmina Pawłowice).
7. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego „Program polityki zdrowotnej leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców województwa mazowieckiego”.



8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lamivudinum we wskazaniu: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem (ICD-10 B 18, w tym B 18.0, B 18.1, B 18.8, B 18.9, B 19 w całości; C 82; C 83; Z 94).
9. Przygotowanie opinii uzupełniającej do opinii Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnych peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych.
10. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną interferonum alfa 2a we wskazaniu: guzy złośliwe z komórek tłuszczowych (ICD-10: C96.2).
11. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniu: terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej.
12. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną haloperidol we wskazaniu: choroba Huntingtona.
13. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną olanzapinum we wskazaniu: choroba Huntingtona.
14. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amitriptylinum we wskazaniu: neuralgia, ból neuropatyczny.
15. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną carbamazepinum we wskazaniu: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL.
16. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną diclofenacum we wskazaniu: dyskopatia.
17. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dinatrii clodronas we wskazaniu: postępujące kostniejące zapalenie mięśni.
18. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną capecytabinum we wskazaniach: nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną (ICD-10: C25),
19. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną pozakonazolom we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 roku życia, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 roku życia, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia.
20. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną posakonazolom we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych.
21. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sunitynibum we wskazaniu: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej.
22. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniu: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego).
23. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniu: miastenia.

24. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.

25. Zakończenie posiedzenia.

Przebieg posiedzenia:

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

Ad 3. Analityk Agencji przedstawił streszczenie raportu dotyczącego leku Venclyxto (wenetoklak) stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (RDTL), a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

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

Rada wysłuchiwała stanowiska przedstawiciela pacjentów - Aleksandry Rudnickiej, Rzecznik Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych., która odpowiedziała również na kilka pytań Rady.

W dyskusji udział wzięli Anetta Undas oraz Rafał Niżankowski, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu) w sprawie leku Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688.

Na czas technicznego przygotowania pozostałych opinii, decyzją prowadzącego, Rada przeszła do omówienia kolejnego punktu porządku obrad.

Ad 4. Analityk Agencji przedstawił kluczowe informacje i wnioski z raportu dotyczącego leku Stelara (ustekinumab) w chorobie Leśniowskiego i Crohna (RDTL), a propozycję opinii Rady zaprezentowała Barbara Jaworska-Łuczak.

W ramach dyskusji Rafał Niżankowski, Barbara Jaworska-Łuczak, Michał Myśliwiec, Anetta Undas oraz Janusz Szynkler dokonali modyfikacji treści zaproponowanej opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

cd. Ad 3. Prowadzący zarządził głosowania (dotyczące leku Venclyxto w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej), w wyniku których Rada przyjęła uchwały będące jej opiniami, stanowiącymi załączniki do protokołu:

- 1) Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718, – Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu),
- 2) Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695, – Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu),
- 3) Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, 8054083013701, - Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu),
- 4) Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, 8054083013916 - Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie programu polityki zdrowotnej miasta Poznania, współfinansowanego przez UE w ramach EFS w zakresie profilaktyki chorób przewlekłych i ich powikłań, a propozycję opinii Rady omówił Jakub Pawlikowski.

Podczas dyskusji Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Jakub Pawlikowski oraz Janusz Szyndler dokonali korekty treści zaproponowanej opinii Rady.

Na czas przygotowania końcowej wersji opinii przez członka Rady prowadzącego temat, decyzją prowadzącego posiedzenie, Rada przeszła do omówienia kolejnego punktu porządku obrad.

Ad 6. Analityk Agencji przedstawił materiały analityczne dotyczące programu polityki zdrowotnej gminy Pawłowice w zakresie zapobiegania nadwadze i otyłości wśród dzieci w wieku przedszkolnym, a propozycję opinii omówił Tomasz Młynarski.

W ramach dyskusji Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler oraz Tomasz Pasierski sformułowali finalną treść opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji podsumował informacje zawarte w programie polityki zdrowotnej województwa mazowieckiego w zakresie leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

Podczas dyskusji Janusz Szyndler, Jakub Pawlikowski, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec oraz Tomasz Młynarski uzupełnili treść zaproponowanej opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

cd. Ad 5. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych), uchwaliła negatywną opinię w sprawie programu polityki zdrowotnej miasta Poznania z zakresu profilaktyki chorób przewlekłych i ich powikłań (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 8. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej lamivudinum, omówił Tomasz Pasierski.

Z uwagi na brak innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 9. Z uwagi na brak odniesienia się w opinii Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca do wskazania D.45 – czerwienica prawdziwa dla peginterferonu alfa 2a., Rada uznała, iż na przedmiotowym posiedzeniu temat zostanie dodany do porządku obrad i zostanie wydana opinia uzupełniająca do tego wskazania.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła negatywną opinię w sprawie substancji czynnej peginterferonum alfa-2a we wskazaniu pozarejestacyjnym D45 czerwienica prawdziwa (załącznik 11 do protokołu).

Ad 10. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej interferonum alfa 2a, omówiła Anetta Undas.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 12 do protokołu).

Ad 11. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej lakoamid, omówiła Anetta Undas.

W związku z brakiem innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 13 do protokołu).

Ad 12. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej haloperidol, przedstawił Tomasz Pasierski.

Z uwagi na brak innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 14 do protokołu).

Ad 13. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej olanzapinum, przedstawił Rafał Suwiński.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 15 do protokołu).

Ad 14. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej amitriptylinum, omówił Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 16 do protokołu).

Ad 15. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej carbamazepinum, omówił Janusz Szyndler.

Z uwagi na brak innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 17 do protokołu).

Ad 16. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej diclofenacum, omówił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

W ramach dyskusji Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński, Michał Myśliwiec oraz Dariusz Tereszowski-Kamiński sformułowali końcową wersję opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada 6 głosami „za”, przy 4 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 18 do protokołu).

Ad 17. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej dinatrii clodronas, omówił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

Z uwagi na brak innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 19 do protokołu).

Ad 18. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej capecitabinum, omówił Rafał Suwiński.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosami „za”, Dariusz Tereszowski-Kamiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 20 do protokołu).

Ad 19. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej pozakonazolom, omówił Jakub Pawlikowski.

W trakcie dyskusji Michał Myśliwiec i Jakub Pawlikowski sformułowali końcową wersję opinii, po czym prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (9 głosami „za”, Dariusz Tereszowski-Kamiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 21 do protokołu).

Ad 20. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej posakonazolom, omówiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W związku z brakiem innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 22 do protokołu).

Ad 21. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej sunitynibum, omówił Rafał Nizankowski.

Z uwagi na brak innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 23 do protokołu).

Ad 22. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej prednisonum, omówił Michał Myśliwiec.

Wobec braku innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 24 do protokołu).

Ad 23. Propozycję opinii, dotyczącej substancji czynnej tacrolimusum, omówił Michał Myśliwiec.

Z uwagi na brak innych głosów, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 25 do protokołu).

cd. Ad 20. Z uwagi na wątpliwości co do wskazania w opinii dotyczącej substancji czynnej posaconazolum, Rada dokonała korekty ww. opinii, po czym prowadzący zarządził reasumpcję głosowania. Rada jednogłośnie (10 głosami „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 22 do protokołu).

Ad 24. Przeprowadzono losowania składów Zespołów na posiedzenia w dniach 1, 8 i 15 lipca 2019 r.

Ad 25. Wyczerpawszy wszystkie punkty porządku obrad, prowadzący zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15:00



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 158/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnoszący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej:

- *R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukeran,*
- *RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutynib.*

Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwa badania (M14 032, Mato 2016), w których dokonano oceny skuteczności klinicznej stosowania wenetoklaksu w omawianym wskazaniu:

- *badanie II fazy M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia*



inhibitorem BCRi (ibrutynibem lub idelalizybem). Jest to badanie w toku, jego dotychczasowe wyniki dostępne są w kilku publikacjach, aktualnie brak wersji pełnotekstowej);

- badanie Mato 2017 opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu.

W badaniu M14-032 wśród pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił w grupie po ibrutynibie (IBR) 70% i po idelalizybie (IDE) 62%, niemal wszystkie odpowiedzi miały charakter częściowy. W populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu leczenia w grupie post-IBR wynosiła 13 miesięcy oraz 9 miesięcy w grupie post-IDE. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Zgodnie z retrospektywnym badaniem Mato 2017 stosowanie wenetoklaksu w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie leku wiąże się z istotną klinicznie toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3./4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych. Można zatem wnioskować, że korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko stosowania. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji i mierną jakość badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu, co utrudnia rzetelną ocenę leku.

Konkurencyjność cenowa

Całkowity koszt 90-dniowej terapii wenetoklastem wynosi około [REDAKTOWANO] brutto. Zgodnie z ChPL, Venclxyto można stosować w skojarzeniu z rytuksymabem. Koszt 90-dniowej terapii rytuksymabem wyniósłby, dodatkowo, około 31 tys. złotych. Koszt 90-dniowej terapii idelalizybem wyniósłby około [REDAKTOWANO], cena w istotnym stopniu uzależniona jest od zastosowania lub niezastosowania RSS.

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

Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto (wenetoklaks) w monoterapii oszacowano na [REDAKTOWANO] w roku 2019 ([REDAKTOWANO]) oraz [REDAKTOWANO] w roku 2020 ([REDAKTOWANO]). Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto

(wenetoklaks) w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab) oszacowano na [REDACTED] w roku 2019 ([REDACTED]) oraz [REDACTED] w roku 2020 ([REDACTED]).

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

Technologiami alternatywnymi dla stosowania leku Venclxyto (wenetoklaks) może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, w dalszej kolejności BSC (opieka paliatywna). Zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 83% chorych (badanie GS-US 312-0116). W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalizybem z rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym i sprawności funkcjonalnej. Koszt terapii lekiem Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, bez uwzględniania RSS, określono na [REDACTED] w roku 2019 i [REDACTED] w roku 2020.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.41.2019, „Venclxyto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53”, data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 159/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Stelara (ustekinumabum) we wskazaniu: choroba Crohna
(ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:*

- *Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, fiolka à 90 mg,*
- *Stelara (ustekinumabum), roztwór do podania dożylnego, fiolka à 130 mg,*
*we wskazaniu: choroba Leśniowskiego i Crohna (ICD10: K50.0) w populacji
pacjentów dorosłych.*

Uzasadnienie

Pismem z dnia 21.05.2019 r., znak PLD.46434.2559.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 21.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- *Stelara (ustekinumabum), roztwór do podania dożylnego, fiolka à 130 mg,*
- *Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, fiolka à 90 mg,*

we wskazaniu: choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych.

Dodatkowo, we wniosku załączonym do zlecenia MZ zawarto informację, że wniosek dotyczy pacjenta, u którego zastosowano wcześniej następujące leczenie: trzykrotnie leczenie chirurgiczne, 6-merkaptopuryna, infliksimab, adalimumab, wedolizumab, metotreksat.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter



odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny.

Szacuje się, że w Unii Europejskiej na ChLC cierpi 40-50 osób na 100 000 mieszkańców. Przebieg choroby ma charakter przewlekły, wieloletni. W wielu przypadkach obserwuje się naprzemienne występowanie zaostrzeń i remisji, jednak często objawy mogą utrzymywać się stale, powodując znaczne obniżenie jakości życia, wystąpienie powikłań, a nawet inwalidztwo.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt leczniczy Stelara był już przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”. Zlecenie dotyczyło populacji osób dorosłych. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były pozytywne, jednakże jako warunek pozytywnej decyzji wskazano m.in. obniżenie kosztów stosowania ustekinumabu do porównywanym z kosztami stosowania leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, stosowanych w funkcjonującym programie lekowym B.32 (BIP Agencji: 158/2018).

Aktualnie program lekowy z ustekinumabem nie jest refundowany. Wniosek RDTL poddany niniejszej ocenie dotyczy wskazania mieszczącego się w obrębie wskazań ujętych w powyższym programie lekowym, natomiast nie wiadomo, czy pacjent, którego dotyczy wniosek RDTL, spełniłby kryteria włączenia do programu, w przypadku podjęcia przez MZ decyzji o jego refundacji (m.in. pod względem kryterium dotyczącego wyniku w skali CDAI).

Ponadto w marcu 2019 roku lek Stelara był oceniany w ramach RDTL we wskazaniu Choroba Crohna (ICD 10: K 50.8) u pacjenta pediatrycznego (opracowanie nr OT.422.18.2019). Opinia Rady Przejrzystości, jak i rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia ww. wskazaniach, były pozytywne (BIP Agencji: 40/2019, 41/2019).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zdecydowano się przedstawić dwa przeglądy systematyczne: Kawalec 2017 – porównujący ustekinumab (UST) z brakiem aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC (w publikacji określano to jako porównanie z placebo) i Kawalec 2018 – przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim ustekinumabu i wedolizumabu (WED). Głównym powodem wyboru przeglądu Kawalec 2017 było wyodrębnienie w nim wyników dla pacjentów z niepowodzeniem leczenia dwoma lekami anty-TNF, a także to, że przeprowadzono w nim metaanalizę wyników dotyczących fazy indukcji, której to dotyczy wniosek załączony do zlecenia MZ. Przegląd systematyczny Kawalec 2018 został wybrany ze względu na przedstawienie w nim porównania pośredniego z dodatkowym komparatorem, tj. wedolizumabem.

Wyniki metaanalizy badań UNITI-1 (Feagan 2016) i CERTIFI (Sandborn 2012), przeprowadzonej w przeglądzie systematycznych Kawalec 2017, w fazie indukcji terapii w populacji pacjentów opornych na leczenie anty-TNF ogółem wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu w porównaniu do BSC w odsetku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (CDAI100) oraz w odsetku pacjentów z remisją choroby. Statystycznie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wykazano także m.in. w subpopulacji pacjentów z niepowodzeniem leczenia dwoma lekami anty-TNF: RR=1,72 [95%CI: 1,17; 2,53]. Wyniki przeglądu systematycznego Kawalec 2018, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie ustekinumabu z wedolizumabem, w oparciu o badania RCT (CERTIFI, UNITI-1, IM-UNITI dla ustekinumabu, GEMINI-2 i GEMINI-3 dla wedolizumabu) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w klinicznej odpowiedzi na leczenie: RB=1,14 [95%CI: 0,65; 1,99] w fazie indukcji, a także brak istotnych statystycznie różnic w remisji choroby: RB=1,16 [0,54; 2,48] w fazie indukcji, RB=0,72 [0,30; 1,68] i w fazie leczenia podtrzymującego.

Ponadto, jako dodatkowe źródło informacji dotyczące skuteczności praktycznej, przedstawiono wyniki belgijskiego badania kohortowego zaprezentowane w doniesieniu konferencyjnym Liefferinckx 2019, ze względu na podobieństwo we wcześniej zastosowanych terapiach do historii leczenia pacjenta z wniosku załączonego do zlecenia MZ, stanowiącego przedmiot niniejszej oceny.

W wielośrodkowym badaniu kohortowym obejmującym 163 pacjentów belgijskich z chorobą Crohna oporną na leczenie anty-TNF, którego wyniki przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Liefferinckx 2019, dla rocznego okresu obserwacji odnotowano kliniczną odpowiedź na leczenie ustekinumabem u 42,1% pacjentów, w tym u 35,7% wystąpiła remisja choroby. Zdaniem autorów otrzymane wyniki potwierdzają skuteczność ustekinumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z chorobą Crohna wysoce oporną na leczenie anty-TNF.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i choroby Crohna, były: stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu produktu leczniczego Stelara, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna.

ChPL leku Stelara jako przeciwwskazania do stosowania terapii podaje nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także istotną klinicznie, aktywną postać zakażenia (np. czynną gruźlicę).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione w ChPL obejmują m.in. następujące zalecenia:

- ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. Pacjenci, którzy otrzymują produkt Stelara, powinni być ściśle monitorowani czy nie występują u nich objawy aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia;
- nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych (t.j. Bacillus Calmette-Guérin) równocześnie z produktem Stelara.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Stelara przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE.

CHMP uznał wpływ leku Stelara za istotny, w chorobie Leśniowskiego i Crohna, na ograniczanie objawów u pacjentów, u których inne leki zawiodły lub którzy nie mogli ich przyjmować, zważywszy również na niezaspokojone potrzeby medyczne tych pacjentów. Działania niepożądane leku uznano za możliwe do tolerowania i opanowania.

Konkurencyjność cenowa

Wnioskowane prezentacje produktu leczniczego Stelara nie są obecnie refundowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Według wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ koszt leczenia indukcyjnego ustekinumabem wynosi [REDACTED] (brutto). [REDACTED]

Jako terapię alternatywną dla ustekinumabu przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej (BSC)). Biorąc pod uwagę zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie w ramach BSC, odstąpiono od szacowania jej kosztów.

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

W zależności od wielkości populacji docelowej (oszacowanej na 5 do 12 osób) koszt wnioskowanej terapii, tj. terapii indukcyjnej ustekinumabem, może wynieść od ok. [REDACTED] do ok. [REDACTED], natomiast potencjalny roczny koszt leczenia ustekinumabem (terapia indukcyjna plus terapia podtrzymująca) może wynieść od ok. [REDACTED] do ok. [REDACTED].

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

W leczeniu ChLC stosuje się wedolizumab. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, historię leczenia pacjenta, którego dotyczy wnioski, wytyczne kliniczne, opinię eksperta klinicznego oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC).

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.422.40.2019, „Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych”, data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Opinia Rady Przejrzystości

nr 160/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnoszący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej:

- *R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukeran,*
- *RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutynib.*

Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwa badania (M14 032, Mato 2016), w których dokonano oceny skuteczności klinicznej stosowania wenetoklaksu w omawianym wskazaniu:

- *badanie II fazy M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia*



inhibitorem BCRi (ibrutynibem lub idelalizybem). Jest to badanie w toku, jego dotychczasowe wyniki dostępne są w kilku publikacjach, aktualnie brak wersji pełnotekstowej);

- badanie Mato 2017 opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu.

W badaniu M14-032 wśród pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił w grupie po ibrutynibie (IBR) 70% i po idelalizybie (IDE) 62%, niemal wszystkie odpowiedzi miały charakter częściowy. W populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu leczenia w grupie post-IBR wynosiła 13 miesięcy oraz 9 miesięcy w grupie post-IDE. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Zgodnie z retrospektywnym badaniem Mato 2017 stosowanie wenetoklaksu w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie leku wiąże się z istotną klinicznie toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3./4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych. Można zatem wnioskować, że korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko stosowania. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji i mierną jakość badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu, co utrudnia rzetelną ocenę leku.

Konkurencyjność cenowa

Całkowity koszt 90-dniowej terapii wenetoklastem wynosi około [REDAKT] brutto. Zgodnie z ChPL, Venclxyto można stosować w skojarzeniu z rytuksymabem. Koszt 90-dniowej terapii rytuksymabem wyniósłby, dodatkowo, około 31 tys. złotych. Koszt 90-dniowej terapii idelalizybem wyniósłby około [REDAKT], cena w istotnym stopniu uzależniona jest od zastosowania lub niezastosowania RSS.

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

Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto (wenetoklaks) w monoterapii oszacowano na [REDAKT] w roku 2019 ([REDAKT]) oraz [REDAKT] w roku 2020 ([REDAKT]). Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto

(wenetoklaks) w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab) oszacowano na [REDACTED] w roku 2019 ([REDACTED]) oraz [REDACTED] w roku 2020 ([REDACTED]).

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

Technologiami alternatywnymi dla stosowania leku Venclxyto (wenetoklaks) może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, w dalszej kolejności BSC (opieka paliatywna). Zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 83% chorych (badanie GS-US 312-0116). W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalizybem z rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym i sprawności funkcjonalnej. Koszt terapii lekiem Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, bez uwzględniania RSS, określono na [REDACTED] w roku 2019 i [REDACTED] w roku 2020.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.41.2019, „Venclxyto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53”, data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 161/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnoszący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej:

- *R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukeran,*
- *RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutynib.*

Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwa badania (M14 032, Mato 2016), w których dokonano oceny skuteczności klinicznej stosowania wenetoklaksu w omawianym wskazaniu:

- *badanie II fazy M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia*



inhibitorem BCRi (ibrutynibem lub idelalizybem). Jest to badanie w toku, jego dotychczasowe wyniki dostępne są w kilku publikacjach, aktualnie brak wersji pełnotekstowej);

- badanie Mato 2017 opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu.

W badaniu M14-032 wśród pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił w grupie po ibrutynibie (IBR) 70% i po idelalizybie (IDE) 62%, niemal wszystkie odpowiedzi miały charakter częściowy. W populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu leczenia w grupie post-IBR wynosiła 13 miesięcy oraz 9 miesięcy w grupie post-IDE. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Zgodnie z retrospektywnym badaniem Mato 2017 stosowanie wenetoklaksu w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie leku wiąże się z istotną klinicznie toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3./4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych. Można zatem wnioskować, że korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko stosowania. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji i mierną jakość badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu, co utrudnia rzetelną ocenę leku.

Konkurencyjność cenowa

Całkowity koszt 90-dniowej terapii wenetoklastem wynosi około [redacted] brutto. Zgodnie z ChPL, Venclxyto można stosować w skojarzeniu z rytuksymabem. Koszt 90-dniowej terapii rytuksymabem wyniósłby, dodatkowo, około 31 tys. złotych. Koszt 90-dniowej terapii idelalizybem wyniósłby około [redacted], cena w istotnym stopniu uzależniona jest od zastosowania lub niezastosowania RSS.

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

Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto (wenetoklaks) w monoterapii oszacowano na [redacted] w roku 2019 ([redacted]) oraz [redacted] w roku 2020 ([redacted]). Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto

(wenetoklaks) w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab) oszacowano na [REDACTED] w roku 2019 ([REDACTED]) oraz [REDACTED] w roku 2020 ([REDACTED]).

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

Technologiami alternatywnymi dla stosowania leku Venclxyto (wenetoklaks) może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, w dalszej kolejności BSC (opieka paliatywna). Zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 83% chorych (badanie GS-US 312-0116). W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalizybem z rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym i sprawności funkcjonalnej. Koszt terapii lekiem Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, bez uwzględniania RSS, określono na [REDACTED] w roku 2019 i [REDACTED] w roku 2020.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.41.2019, „Venclxyto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53”, data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 162/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, 8054083013701, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnoszący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej:

- *R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukeran,*
- *RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutynib.*

Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwa badania (M14 032, Mato 2016), w których dokonano oceny skuteczności klinicznej stosowania wenetoklaksu w omawianym wskazaniu:

- *badanie II fazy M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia*



inhibitorem BCRi (ibrutynibem lub idelalizybem). Jest to badanie w toku, jego dotychczasowe wyniki dostępne są w kilku publikacjach, aktualnie brak wersji pełnotekstowej);

- badanie Mato 2017 opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu.

W badaniu M14-032 wśród pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił w grupie po ibrutynibie (IBR) 70% i po idelalizybie (IDE) 62%, niemal wszystkie odpowiedzi miały charakter częściowy. W populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu leczenia w grupie post-IBR wynosiła 13 miesięcy oraz 9 miesięcy w grupie post-IDE. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Zgodnie z retrospektywnym badaniem Mato 2017 stosowanie wenetoklaksu w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie leku wiąże się z istotną klinicznie toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3./4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych. Można zatem wnioskować, że korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko stosowania. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji i mierną jakość badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu, co utrudnia rzetelną ocenę leku.

Konkurencyjność cenowa

Całkowity koszt 90-dniowej terapii wenetoklastem wynosi około [REDAKTOWANO] brutto. Zgodnie z ChPL, Venclxyto można stosować w skojarzeniu z rytuksymabem. Koszt 90-dniowej terapii rytuksymabem wyniósłby, dodatkowo, około 31 tys. złotych. Koszt 90-dniowej terapii idelalizybem wyniósłby około [REDAKTOWANO], cena w istotnym stopniu uzależniona jest od zastosowania lub niezastosowania RSS.

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

Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto (wenetoklaks) w monoterapii oszacowano na [REDAKTOWANO] w roku 2019 ([REDAKTOWANO]) oraz [REDAKTOWANO] w roku 2020 ([REDAKTOWANO]). Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto

(wenetoklaks) w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab) oszacowano na [REDACTED] w roku 2019 ([REDACTED]) oraz [REDACTED] w roku 2020 ([REDACTED]).

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

Technologiami alternatywnymi dla stosowania leku Venclxyto (wenetoklaks) może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, w dalszej kolejności BSC (opieka paliatywna). Zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 83% chorych (badanie GS-US 312-0116). W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalizybem z rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym i sprawności funkcjonalnej. Koszt terapii lekiem Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, bez uwzględniania RSS, określono na [REDACTED] w roku 2019 i [REDACTED] w roku 2020.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.41.2019, „Venclxyto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53”, data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 163/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, 8054083013916, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnoszący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej:

- *R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukeran,*
- *RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutynib.*

Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwa badania (M14 032, Mato 2016), w których dokonano oceny skuteczności klinicznej stosowania wenetoklaksu w omawianym wskazaniu:

- *badanie II fazy M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia*



inhibitorem BCRi (ibrutynibem lub idelalizybem). Jest to badanie w toku, jego dotychczasowe wyniki dostępne są w kilku publikacjach, aktualnie brak wersji pełnotekstowej);

- badanie Mato 2017 opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu.

W badaniu M14-032 wśród pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił w grupie po ibrutynibie (IBR) 70% i po idelalizybie (IDE) 62%, niemal wszystkie odpowiedzi miały charakter częściowy. W populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu leczenia w grupie post-IBR wynosiła 13 miesięcy oraz 9 miesięcy w grupie post-IDE. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Zgodnie z retrospektywnym badaniem Mato 2017 stosowanie wenetoklaksu w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie leku wiąże się z istotną klinicznie toksycznością: zdarzenia niepożądane w stopniu 3./4. odnotowano u 71% chorych, a SAE u 49% chorych. Najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. były neutropenia, anemia i trombocytopenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych. Można zatem wnioskować, że korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko stosowania. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji i mierną jakość badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu, co utrudnia rzetelną ocenę leku.

Konkurencyjność cenowa

Całkowity koszt 90-dniowej terapii wenetoklastem wynosi około [redacted] brutto. Zgodnie z ChPL, Venclxyto można stosować w skojarzeniu z rytuksymabem. Koszt 90-dniowej terapii rytuksymabem wyniósłby, dodatkowo, około 31 tys. złotych. Koszt 90-dniowej terapii idelalizybem wyniósłby około [redacted], cena w istotnym stopniu uzależniona jest od zastosowania lub niezastosowania RSS.

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

Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto (wenetoklaks) w monoterapii oszacowano na [redacted] w roku 2019 ([redacted]) oraz [redacted] w roku 2020 ([redacted]). Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclxyto

(wenetoklaks) w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab) oszacowano na [REDACTED] w roku 2019 ([REDACTED]) oraz [REDACTED] w roku 2020 ([REDACTED]).

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

Technologiami alternatywnymi dla stosowania leku Venclxyto (wenetoklaks) może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, w dalszej kolejności BSC (opieka paliatywna). Zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 83% chorych (badanie GS-US 312-0116). W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalizybem z rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym i sprawności funkcjonalnej. Koszt terapii lekiem Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, bez uwzględniania RSS, określono na [REDACTED] w roku 2019 i [REDACTED] w roku 2020.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.41.2019, „Venclxyto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53”, data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku o projekcie programu „Program zapobiegania nadwadze i otyłości wśród dzieci w wieku przedszkolnym pn. «Zdrowy Przedszkolak» na lata 2020-2025”

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program zapobiegania nadwadze i otyłości wśród dzieci w wieku przedszkolnym pn. «Zdrowy Przedszkolak» na lata 2020-2025”.

Uzasadnienie

Oceniany projekt programu dotyczy istotnego problemu zdrowotnego, jakim jest nadwaga i otyłość wśród dzieci. Odnosi się on przy tym do priorytetu zdrowotnego „przeciwdziałanie występowaniu otyłości”, wymienionego w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

Celem głównym programu jest zmniejszenie występowania nadwagi i otyłości o 50% w grupie dzieci objętych programem. Populację docelową programu stanowią dzieci w wieku 3-6 lat objęte wychowaniem przedszkolnym, tj. około 600 dzieci rocznie. Okres realizacji programu zaplanowany został na lata 2020-2025, z możliwością jego kontynuacji.

W ramach programu zaplanowano: ocenę masy ciała dzieci na podstawie BMI (dokonywana na początku programu i co pół roku w trakcie jego trwania); ocenę nawyków żywieniowych dzieci na podstawie wywiadu z wychowawcą przedszkolnym, rodzicami i dziećmi (na początku programu i co roku w trakcie jego trwania); ocenę sprawności oraz aktywności ruchowej dzieci na podstawie obserwacji wychowawców przedszkolnych (na początku programu i co roku w trakcie jego trwania); przygotowanie materiałów edukacyjnych dla rodziców; szkolenia dietetyczne dla rodziców dotyczące nadwagi, otyłości i nieprawidłowych nawyków żywieniowych; współpracę z dyrektorem przedszkola przy ustalaniu jadłospisów dla dzieci; pogadanki z rodzicami na temat możliwości aktywnego spędzania wolnego czasu.

Realizatorem programu ma być „podmiot medyczny”, a czynności w jego ramach mają wykonywać higienistki. Przeważająca część kosztów programu (87,8%) to „opieka pielęgniarska” (30 zł/dziecko/rok).



Główne argumenty decyzji

Założone interwencje opisano w sposób zdawkowy, bez przytoczenia szczegółów planowanych działań. Projekt skupia się na elementach diagnostycznych oraz edukacyjnych, które jednak zostały opisane na dużym poziomie ogólności. Nie jest jasny sposób i wymiar działań edukacyjnych, a po części także ich zakres tematyczny. Program nie zawiera wzorów materiałów edukacyjnych, ani przewidzianej do celów ewaluacji ankiety satysfakcji dla rodziców.

Projekt programu nie stanowi kompleksowego podejścia do problemu nadwagi/otyłości. *Eksperci podkreślają, że działania ukierunkowane na podnoszenie świadomości powinny być realizowane jako część długoterminowej, multikomponentowej interwencji, obejmującej terapię behawioralną, komponent żywieniowy i aktywność fizyczną.*

*Ponadto, wnioskodawca w nieprawidłowy sposób odniósł się do mierników efektywności, przedstawiając jedynie kolejne twierdzenia oraz działania. Nie przedstawiono wskaźników odnoszących się bezpośrednio do celów programu. **Założone interwencje nie dają przy tym ani gwarancji ani choćby znaczącej szansy osiągnięcia celu głównego, czyli zmniejszenia o 50% występowania nadwagi i otyłości w grupie dzieci objętych programem.***

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.55.2019 „Program zapobiegania nadwadze i otyłości wśród dzieci w wieku przedszkolnym pn. «Zdrowy Przedszkolak» na lata 2020-2025” realizowany przez: Gminę Pawłowice, data ukończenia: czerwiec 2019 r. oraz raportu nr OT.423.2.2018 „Profilaktyka nadwagi oraz otyłości wśród dzieci i młodzieży w ramach programów polityki zdrowotnej” z kwietnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 165/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku o projekcie programu „Program polityki zdrowotnej leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców województwa mazowieckiego”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej, „Program polityki zdrowotnej leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców województwa mazowieckiego” pod warunkiem zapewnienia możliwości korzystania z technologii mrożenia komórek jajowych nie tylko pacjentkom przed leczeniem gonadotoksycznym, ale też osobom poddawanych zapłodnieniu pozaustrojowemu, które pragną uniknąć zamrożenia zarodków. Warunkiem realizacji programu jest też ustalenie liczby embryonów nadmiarowych i finansowania ich przechowywania.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt PPZ przesłany przez województwo mazowieckie w zakresie leczenia niepłodności, zakładający przeprowadzenie maksymalnie trzech prób zapłodnienia pozaustrojowego oraz mrożenia komórek jajowych przed zastosowaniem terapii gonadotoksycznej.

Celem głównym programu jest poprawa dostępu dla mieszkańców województwa mazowieckiego do usług medycznych w zakresie leczenia niepłodności w latach 2019-2022. Natomiast cele szczegółowe to - 1. Ograniczenie o 30 proc. zjawiska niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego wśród wszystkich par uczestniczących w Programie do końca 2022r. 2. Odroczenie płodności u 100% uczestniczek Programu przed leczeniem gonadotoksycznym do końca 2022 r. 3. Obniżenie kosztów usług przewidzianych w Programie związanych z zastosowaniem metody zapłodnienia pozaustrojowego o 80 proc. Dla wszystkich par uczestniczących w Programie do końca 2022 r. 4. Obniżenie kosztów usług przewidzianych w Programie związanych z zamrożeniem komórek jajowych o 80 proc. dla wszystkich uczestniczek Programu przed leczeniem gonadotoksycznym do końca 2022 r.

Wnioskodawca zaznaczył, że z możliwości zapłodnienia pozaustrojowego będzie mogło skorzystać 366 par. Zaplanowano również 20 procedur mrożenia komórek jajowych przed leczeniem gonadotoksycznym. Uczestnikom programu będzie



przysługiwać możliwość dofinansowania do zabiegów zapłodnienia pozaustrojowego w wysokości do 80% kosztów (maksymalnie do 6 000 zł) oraz mrożenia komórek jajowych do 80% kosztów (maksymalnie 3 600 zł). Okres realizacji programu został wyznaczony na 2019-2022. Koszt realizacji programu będzie wynosił 6 660 000 zł. Program finansowany będzie ze środków budżetu Samorządu Województwa Mazowieckiego.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych programy z zakresu leczenia niepłodności powinny być w kraju prowadzone i finansowane ze względu na niekorzystne tendencje demograficzne; ponieważ niepłodność jest chorobą społeczną, a także fakt, iż finansowanie zapobiegnie dyskryminacji par gorzej sytuowanych. W opinii ekspertów metoda zapłodnienia pozaustrojowego jest metodą o udowodnionej skuteczności terapeutycznej. Eksperti zwracają uwagę na fakt, iż istnieje wiele sytuacji klinicznych w leczeniu niepłodności, w których dla zapłodnienia pozaustrojowego nie ma alternatywy terapeutycznej.

Uwagi Rady

Rada z uznaniem odnotowuje, iż w ocenianym programie przewidywane jest też zamrażanie i wykorzystywanie zamrożonych komórek jajowych. Program zakłada, iż technologia ta stosowana będzie w sytuacjach planowania terapii mogących uszkadzać gonady kobiety. Rada zwraca uwagę, iż podstawowym problemem etycznym pojawiającym się przy zapłodnieniu pozaustrojowym in vitro jest tworzenie nadmiarowych (nie transferowanych do macicy) zarodków, które przechowywane są z myślą o użyciu w przyszłości, ale często ostatecznie nie mają szansy rozwoju. Postęp technologii pozwolił na rozwój przechowywania zamrożonych metodą witrifikacji komórek jajowych i zapładniania ich przed każdą próbą wszczepienia do macicy. Próby kliniczne z randomizacją wykazały, iż stosowanie udoskonalonych technik krioprezerwacji komórek jajowych pozwala, po ich ogrzaniu i zapłodnieniu in vitro plemnikiem na uzyskanie odsetka ciąż analogicznego do uzyskiwanego przy zapładnianiu in vitro świeżych (nie mrożonych) komórek jajowych (55,4% względem 55,6%) - Cobo A w Hum Reprod 2010.

Istotnym problemem pozostaje liczba zarodków nietransferowanych i ich przechowywanie. Program powinien określać kto i z jakich funduszy będzie finansował krioprezerwację zarodków. Program również winien określić górną granicę wieku metrykalnego kobiet, u których będzie podejmowana próba zapłodnienia pozaustrojowego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.56.2019 „Program polityki zdrowotnej leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego

dla mieszkańców województwa mazowieckiego” realizowany przez: Województwo mazowieckie, data ukończenia: czerwiec 2019 r., Aneksu do raportów szczegółowych „Programy z zakresu leczenia niepłodności technikami wspomaganego rozrodu (ART) – wspólne podstawy oceny”, styczeń 2018 r. oraz raportu nr: OT.440.3.2016 dot. programu polityki zdrowotnej pn. „Program kompleksowej ochrony zdrowia prokreacyjnego w Polsce w latach 2016-2020”.



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 166/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku
o projekcie programu „Profilaktyka chorób przewlekłych
i ich powikłań na obszarze Metropolii Poznań”

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Profilaktyka chorób przewlekłych i ich powikłań na obszarze Metropolii Poznań” realizowanego przez województwo wielkopolskie.

Uzasadnienie

Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy, miażdżycy, chorób wątroby i tarczycy. Adresatami programu będą mieszkańcy MOF Poznania w wieku 35-64 lata (62 000 osób, tj. ok. 20% populacji docelowej). Wśród wszystkich uczestników programu zaplanowano przeprowadzenie identyfikacji czynników ryzyka, badań laboratoryjnych krwi oraz działań edukacyjnych. Realizowane będą również szkolenia dla personelu medycznego. Program ma być realizowany w powiązaniu z placówkami medycyny pracy. Planowany czas trwania programu będzie wynosił 30 miesięcy.

Program w istocie dotyczy kilku rozbieżnych problemów zdrowotnych. Wnioskodawca nie zaplanował kompleksowego podejścia w żadnym z nich, gdyż przedstawione interwencje odnoszą się jedynie do edukacji oraz przeprowadzenia badań krwi. Wnioskodawca nie uwzględnił współpracy pomiędzy realizatorami programu usytuowanymi w pionie medycyny pracy a lekarzami rodzinnymi i POZ.

Skuteczność proponowanych interwencji stosowanych w ramach programów przesiewowych nie jest wsparta bezzpodowodami naukowymi, choć w niektórych modułach planowanego programu jest zgodna z wytycznymi towarzystw naukowych. Wydaje się jednak, że część badań laboratoryjnych nie ma uzasadnienia w badaniach przesiewowych i niesie ryzyko zbędnych wydatków (np. poziom FT4 obok poziomu TSH, poziom trójglicerydów obok poziomu cholesterolu, jednoczesne badanie poziomów bilirubiny, ALT, AST, ALP i GGTP).

Zaproponowany przez wnioskodawcę cel główny („Przeciwdziałanie absencji chorobowej i przedwczesnemu opuszczaniu rynku pracy...) jest trudno mierzalny,



ze względu na wpływ wielu czynników na absencję chorobową, jak również nie został podany miernik odnoszący się do niego. Niektóre cele szczegółowe są działaniami lub nie odnoszą się do efektu zdrowotnego (np. cel 4).

Planowane w programie zadania pielęgniarstwa nie są wykonalne w pełnym zakresie ze względu na ograniczenia prawne. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych ordynowanych przez pielęgniarki i położne oraz wykazu badań diagnostycznych, na które mają prawo wystawiać skierowania pielęgniarstwa i położne zawiera informacje dotyczące możliwych do przeprowadzenia badań biochemicznych krwi i możliwość skierowania przez pielęgniarkę jedynie na pomiar glukozy oraz przeciwciał anty-HCV. Należy zatem podkreślić, że w przypadku zdecydowanej większości proponowanych badań pielęgniarstwo nie ma uprawnień do wystawienia skierowania.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz. U. Dz.U. 2019 poz. 736) wszystkie badania laboratoryjne krwi zaproponowane przez wnioskodawcę są świadczeniami gwarantowanymi dostępnymi w ramach POZ, a więc może istnieć ryzyko ich podwójnego finansowania.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.57.2019 „Profilaktyka chorób przewlekłych i ich powikłań na obszarze Metropolii Poznań” realizowany przez: Województwo wielkopolskie, data ukończenia: czerwiec 2019 r. oraz Aneksów do raportów szczegółowych: „Programy z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania cukrzycy – wspólne podstawy oceny”, kwiecień 2016 r., „Programy z zakresu profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych – wspólne podstawy oceny”, luty 2013 r., „Programy z zakresu wykrywania chorób tarczycy – wspólne podstawy oceny”, listopad 2012 r., „Programy profilaktyki zakażeń HCV – wspólne podstawy oceny”, lipiec 2014 r., „Profilaktyka i wykrywanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B – wspólne podstawy oceny”, maj 2013 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 167/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku
w sprawie substancji czynnej lamivudinum we wskazaniach
pozarejestacyjnych: leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B
u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców
z chłoniakami, leczonych rytuksymabem

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną lamivudinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem.

Uzasadnienie

Lamiwudyna redukuje ryzyko reaktywacji zakażenia HBV/R-HBV u osób po przeszczepieniu wątroby i poddawanych immunosupresji. Reaktywacja ta może być przyczyną niewydolności wątroby i zgonu chorego. Niewydolność wątroby może być przyczyną utraty przeszczepionego narządu, a u chorych leczonych rytuksymabem – często zmusza do przerwania leczenia choroby zasadniczej

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: bor.434.9.2016 „LAMIWUDYNA we wskazaniach: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem”, data ukończenia: czerwiec 2019 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 168/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnych peginterferonum alfa-2a we wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną peginterferonum alfa-2a we wskazaniu pozarejestacyjnym D45 czerwienica prawdziwa.

Uzasadnienie

Nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością a ryzykiem stosowania peginterferonów w ww. wskazaniu.

Rada bierze pod uwagę fakt, że niemożliwe było oszacowanie efektów obciążenia budżetu w wyniku pozytywnej decyzji.

W chwili obecnej chorzy mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.471.2019.5.JK z dnia 15.05.2019 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnych peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych.

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.4320.8.2019 „Peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniu: innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego”. Data ukończenia: 29.05.2019 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 169/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie substancji czynnej interferonum alfa-2a we wskazaniach pozarejestacyjnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10: C96)

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną interferonum alfa-2a we wskazaniach pozarejestacyjnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10: C96).

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 202/2016 z dn. 18.07.2016 r.) w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne interferonum alfa-2a we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10: C96.2). Wytyczne NCCD z 2018 r. rekomendują stosowanie interferonu (bez podania specyficznego typu) oraz pegylowanych postaci interferonu 2a i 2b w mastocytozie układowej. Zalecenia 2 grup badaczy (Pardanani 2017 oraz Valent 2017) wskazują na korzyści z podawania interferonu alfa w agresywnych postaciach mastocytozy układowej wolnopostępującej. Podkreślono, że lek poprawia objawy dermatologiczne, hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, kostne i ogólne związane z mastocytozą.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego nie odnoszą się do analizowanego wskazania do stosowania interferonu alfa-2a, a stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej niezmienione od 2013 r. zaleca stosowanie interferonu alfa u chorych z tłącą się mastocytozą układową oraz wolno postępującą mastocytozą układową wskazując na brak skuteczności w agresywnej mastocytozie układowej lub białaczce z komórek tucznych. Interferon alfa jest także zalecany u kobiet w ciąży z mastocytozą układową. Analiza retrospektywna Lima i wsp. opublikowana w 2009 r. przedstawiała 14 przypadków mastocytozy, zwracając uwagę na 60% szansę na poprawę stanu w czasie stosowania interferonu alfa, wskazując na większą skuteczność w porównaniu z hydroksymocznikiem (brak poprawy u jednego leczonego chorego), imatynibem (50%), i 2-chlorodeoksyadenozyna (50%). Działania niepożądane interferonu obejmują typowe objawy grypopodobne oraz inne działania w tym trombocytopenie, zaburzenia rytmu, niskie lub wysokie ciśnienie tętnicze. W ostatnich 3 latach nie pojawiły się nowe



doniesienia sugerujące większe ryzyko działań niepożądanych leku (preparat Roferon).

W związku z powyższym Rada podtrzymuje wcześniejszą pozytywną opinię w zakresie refundacji stosowania interferonu alfa-2a w tym wskazaniu.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.24.2019 „Interferon alfa-2a we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 19.04.2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 170/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie substancji czynnej lakozamid we wskazaniach pozarejestacyjnych: terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej (ICD-10: C96.2)

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniach pozarejestacyjnych: terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej (ICD-10: C96.2).

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 205/2016 z dnia 18.07.2016 r.) w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej (ICD-10: C96.2). Lakozamid jest zarejestrowany w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 4 lat z padaczką zarówno w monoterapii, jak i w terapii wspomagającej. Aktualne wytyczne AAN/AED z 2018 r., które poruszają problem leczenia osób poniżej 16 r.ż., wskazują, że lakozamid w monoterapii lub w skojarzeniu może być stosowany w leczeniu napadów ogniskowych. W uaktualnieniu z 2018 r. wytycznych NICE z 2012 r. stwierdzono, że lakozamid może być stosowany w leczeniu napadów ogniskowych jeśli terapia wspomagająca była nieskuteczna lub źle tolerowana. Rekomendacje dotychczasowe oparte są głównie na opiniach ekspertów i badaniach obserwacyjnych. Od 2016 r. opublikowano jeden przegląd systematyczny dotyczący skuteczności lakozamidu u dzieci i młodzieży z padaczką oporną na leczenie i stanem padaczkowym opornym na leczenie, oparty na 5 badaniach obserwacyjnych. Od ostatniego raportu nie zidentyfikowano badań prospektywnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo lakozamidu



w porównaniu z innymi metodami leczenia pediatrycznych chorych z padaczką poza jednym doniesieniem konferencyjnym bez dostępnych ostatecznych wyników całej próby klinicznej. Bezpieczeństwo lakozamidu u chorych pediatrycznych jest podobne do tego obserwowanego u dorosłych i w ostatnich 3 latach nie pojawiły się nowe doniesienia zmieniające ocenę leku w tym zakresie. W związku z powyższym Rada podtrzymuje wcześniejszą pozytywną opinię w zakresie refundacji stosowania lakozamidu w tym wskazaniu.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.23.2019 „Lakozamid we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 11.06.2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 171/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej haloperidol we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Huntingtona

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną haloperidol we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Huntingtona.

Uzasadnienie

Haloperidol jest klasycznym, bardzo skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym pierwszej generacji, który od dawna uznawano za korzystny w leczeniu płasawicy w chorobie Huntingtona. W latach 80. XX wieku przeprowadzone 3 badania wskazujące na zmniejszenie płasawicy u pacjentów z chorobą Huntingtona leczonych haloperidolem w dawkach od 1,5 do 80 mg na dobę.

Haloperidol ma wysokie ryzyko działań niepożądanych, takich jak późna dyskineza i parkinsonizm indukowany lekami oraz wprowadzenie nowych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji.

Haloperidol nie jest obecnie uważany za lek z wyboru w leczeniu płasawicy w chorobie Huntingtona, jednakże nadal jest stosowany w praktyce klinicznej. Jest to technologia bardzo tania.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: BOR.434.17.2016 „Haloperidol oraz olanzapina we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroba Huntingtona”, data ukończenia: 12 czerwca 2018 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 172/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej olanzapina we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Huntingtona

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną olanzapina we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Huntingtona.

Uzasadnienie

Wyniki badania Coppen 2017 wykazały, że olanzapina jest skuteczna w leczeniu zaburzeń behawioralnych (depresja, lęk, drażliwość i objawy obsesyjne) w chorobie Huntingtona. W badaniu Schultz 2018 wykazano, że skuteczność olanzapiny wydaje się porównywalna z tetrabenazyną. Wytyczne Expert-Based Consensus Guidelines 2018 wymieniają olanzapinę jako opcje leczenia farmakologicznego w leczeniu zaburzeń snu w chorobie Huntingtona.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: BOR.434.17.2016 „Haloperidol oraz olanzapina we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroba Huntingtona”, data ukończenia: 12 czerwca 2018 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 173/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej amitriptylinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: neuralgia i ból neuropatyczny

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną amitriptylinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: neuralgia i ból neuropatyczny.

Uzasadnienie

Amitryptylina należy do grupy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych stosowanych od wielu lat w leczeniu bólu neuropatycznego i neuralgii. Wytyczne kliniczne zgodnie rekomendują zastosowanie amitryptyliny lub innych trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (najczęściej w I linii leczenia), w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym związanego z nowotworami, urazem rdzenia kręgowego jak również obejmującego rogówkę a także w objawowym leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego i neuralgii popółpaścowej.

W związku z faktem, że stosowanie amitryptyliny jest wieloletnią, standardową metodą postępowania w bólach neuropatycznych i neuralgiach, to pomimo braku jednoznacznych dowodów potwierdzających i skuteczność jej dalsze finansowanie we wnioskowanych wskazaniach Rada uznaje za zasadne.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.19.2019, „Amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia: 5 czerwca 2018 r.





Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 174/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej carbamazepinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: neuralgia i ból neuropatyczny inne niż określone w ChPL

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną carbamazepinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: neuralgia i ból neuropatyczny inne niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Karbamazepina należy do grupy leków przeciwpadaczkowych, stosowanych od wielu lat w praktyce klinicznej w leczeniu bólu neuropatycznego i neuralgii. Poza zarejestrowanymi wskazaniami, które obejmują nerwoból nerwu trójdzielnego, nerwoból nerwu językowo-gardłowego oraz ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej, lek jest także stosowany w innych postaciach neuralgii i bólu neuropatycznego (w tym bolesnych parestezji w obszarze nerwu biodrowo-pachwinowego, bólach związanych z chorobą nowotworową czy neuropatycznych bólach rogówki).

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowanie karbamazepiny w wymienionych wskazaniach pozarejestacyjnych. Dostępne dane kliniczne, w tym przeglądy systematyczne także wskazują na skuteczność karbamazepiny w tych wskazaniach. Jednakże należy zaznaczyć, że przeglądy te opierają się na badaniach umiarkowanej jakości a także, że brak jest badań długoterminowych.

W związku z faktem, że stosowanie karbamazepiny jest wieloletnią, standardową metodą postępowania w bólach neuropatycznych i neuralgiach, to pomimo braku długoterminowych badań wysokiej jakości świadczących Rada uznaje za zasadne jej dalsze finansowanie we wnioskowanych wskazaniach.



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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.19.2019, „Amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia: 5 czerwca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 175/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej diclofenacum we wskazaniach pozarejestacyjnych: dyskopatia

Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną diclofenacum we wskazaniach pozarejestacyjnych: dyskopatia.

Uzasadnienie

Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono 1 wytyczną kliniczną: brytyjskie standardy leczenia bólu dolnego odcinka kręgosłupa i rwy kulszowej.

*W wytycznych NICE 2017 przedstawiono standardy leczenia bólu dolnego odcinka kręgosłupa i rwy. Nie odniesiono się do dyskopatii, jednakże należy zauważyć, iż ból dolnego odcinka kręgosłupa i rwa mogą być wynikiem dyskopatii. **W odnalezionych wytycznych nie uwzględniono jednak w ogóle diklofenaku.** Dla diklofenaku w dyskopatii nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych oceniających jego efektywność kliniczną.*

Wyniki badań naukowych

Podczas przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dla diklofenaku stosowanego w dyskopatii.

Znaleziono jedynie 3 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w leczeniu przewlekłego bólu lędźwiowo-krzyżowego. W jednym przeglądzie wykazano istotną statystycznie przewagę NLPZ vs placebo w ocenie poziomu napięcia bólu w VAS i w ocenie funkcjonowania pacjenta. Przy czym w porównaniu pomiędzy poszczególnymi NLPZ nie wykazano znamienych różnic w skuteczności (m.in. w porównaniu ibuprofen vs. diklofenak, diklofenak vs etorykoksyb).

Biorąc pod uwagę brak wytycznych klinicznych, brak badań pierwotnych i wtórnych oceniających efektywność kliniczną diklofenaku w omawianym wskazaniu, niską cenę leku oraz brak dowodów naukowych, Rada negatywnie



opiniuje objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną diklofenak we wskazaniach pozarejestacyjnych: dyskopatia.

Uwagi Rady

Brak jest badań potwierdzających zasadność stosowania diklofenaku w dyskopatii. Należy zwrócić wagę, że niesteroidowe leki przeciwzapalne są często nadużywane, co prowadzi do szkód jatrogennych.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.19.2019, „Amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia: 5 czerwca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 176/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie substancji czynnej dinatri clodronas we wskazaniach pozarejestacyjnych: postępujące, kostniejące zapalenie mięśni

Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną dinatri clodronas we wskazaniach pozarejestacyjnych: postępujące, kostniejące zapalenie mięśni.

Uzasadnienie

Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną międzynarodową wytyczną kliniczną, dotyczącą medycznego postępowania w przedmiotowym wskazaniu.

Według wytycznych ICC 2019 obecnie nie ma ustalonych schematów prewencji i leczenia FOP (fibrodysplasia ossificans progressiva), jednakże wskazano leki, które mogą być stosowane w terapii pacjentów z FOP. Pośród wymienionych substancji nie ma kłodronianu disodowego.

Dla kłodronianu disodowego w postępującym kostniejącym zapaleniu mięśni nie odnaleziono badań pierwotnych ani opracowań wtórnych oceniających efektywność kliniczną.

Wyniki badań naukowych

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dla kłodronianu disodowego (który aktualnie nie znajduje się na liście leków refundowanych) stosowanego w postępującym, kostniejącym zapaleniu mięśni.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. kłodronian disodowy m.in. we wskazaniu: postępujące, kostniejące zapalenie mięśni został usunięty z listy leków refundowanych od 01.01.2019 r.

Biorąc pod uwagę brak wytycznych klinicznych, brak badań pierwotnych i wtórnych oceniających efektywność kliniczną kłodronianu disodowego w omawianym wskazaniu oraz brak dowodów naukowych, Rada negatywnie opiniuje objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną kłodronian disodowy we wskazaniach pozarejestacyjnych: postępujące, kostniejące zapalenie mięśni.



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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.19.2019, „Amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia: 5 czerwca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 177/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej capecitabiumum we wskazaniach pozarejestacyjnych: nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną (ICD-10: C25)

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną capecitabiumum we wskazaniach pozarejestacyjnych: nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną (ICD-10: C25).

Uzasadnienie

Wyniki odnalezionych doniesień naukowych, w tym zwłaszcza wyniki badania III fazy ESPAC-4 (Neoptolemos 2017) oraz metaanalizy sieciowe Xu 2017 i Chen 2018 wskazują na wyższą skuteczność schematu gemcytabina+kapecytabina (GEM+KAP) względem monoterapii gemcytabiną oraz obserwacji. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia uzupełniającego chorych na raka trzustki. ESMO rekomenduje obecnie jako leczenie uzupełniające po resekcji nowotworu trzustki stosowanie schematu mFOLFIRINOX (5-fluorouracyl/irinocetan/oksaliplatyna) u pacjentów w bardzo dobrym stanie ogólnym. U chorych w gorszej kondycji (wiek >70 lat, stan sprawności wg ECOG = 2, przeciwwskazania do mFOLFIRINOX) zaleca się stosowanie terapii skojarzonej GEM+CAP, natomiast stosowanie GEM w monoterapii należy ograniczyć do pacjentów z najbardziej upośledzoną sprawnością lub obciążonych schorzeniami współistniejącymi. Skojarzenia kapecytabiny z gemcytabiną stanowi, więc, istotny element schematu pooperacyjnego leczenia chorych na raka trzustki.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.29.2019 oraz aneks do raportu nr: BOR.434.21.2016, „Capecitabinum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 5 czerwca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 178/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie substancji czynnej posaconasolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną posaconasolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.

Uzasadnienie

Ryzyko inwazyjnej choroby grzybiczej jest wysokie u wszystkich pacjentów poddawanych terapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz ostrej białaczki szpikowej (AML), dlatego zapobieganie i leczenie tych zakażeń stanowi warunek skuteczności leczenia choroby podstawowej.

W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 1 badanie (Döring 2017) spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym wśród 31 pacjentów stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny było 3 chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), 2 z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALLR) oraz 2 z nawrotową ostrą białaczką szpikową (AMLR). U żadnego z tych pacjentów podczas stosowania pozakonazolu w ciągu 108-dniowego okresu obserwacji nie wystąpiły zakażenia grzybicze.

W grupie 31 pacjentów stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej wystąpiły 2 zgony, przy czym żaden nie był spowodowany zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów: u dwóch były to nudności, a u jednego krótkotrwałą utratą apetytu. Analiza bezpieczeństwa podobnie jak w raporcie nr OT.434.16.2016 wykazała hepatotoksyczne działanie pozakonazolu (objawiające się w postaci podwyższonego poziomu AST i ALT).

Dużym ograniczeniem powyższej analizy jest bardzo mała populacja pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami biorąca udział w badaniu oraz brak porównania



z innymi lekami przeciwgrzybiczymi stosowanymi we wnioskowanych wskazaniach. Dowody aktualne, jak i wcześniej zgromadzone, wydają się wskazywać, że pozakonazol nie różni się od innych leków z grupy azoli w ocenie skuteczności ich stosowania, a profil bezpieczeństwa jest zbliżony w tych grupach leków, z niewielką przewagą pozakonazolu w ocenie parametrów biochemicznych.

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych odnaleziono 3 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki i leczenia zakażeń grzybiczych w trakcie leczenia białaczek i jedną dotyczącą wyłącznie leczenia zakażeń grzybiczych w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej.

W polskich wytycznych (PTOiHD 2016) zawarto zalecenie stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, m.in. u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną i ostrą białaczkę szpikową, ze wskazaniem na pozakonazol w postaci doustnej jako lek pierwszego wyboru. Pozakonazol nie jest wymieniany jako opcja terapeutyczna u dzieci z ostrymi białaczkami, natomiast jest zalecany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w drugiej linii leczenia mukormykozy.

Rekomendacje NCCN 2019 oraz ECIL 2017 odnoszą się do ogólnej populacji pacjentów, bez wyszczególniania zaleceń dla populacji pediatrycznej. Amerykańskie wytyczne NCCN 2019 wymieniają pozakonazol jako opcję terapeutyczną w profilaktyce przeciwgrzybiczej w przypadku ostrej białaczki szpikowej przy współwystępowaniu neutropenii (z silną rekomendacją kategorii 1), a także zalecają rozważenie tej opcji terapeutycznej w przypadku II linii leczenia mukormykozy oraz aspergilozy. Nie podano rekomendacji dla nawrotowej ostrej białaczki szpikowej, a w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej pozakonazol nie jest rekomendowany.

Europejskie wytyczne ECIL 2017 dotyczą leczenia zakażeń przeciwgrzybiczych u pacjentów z białaczką i po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Pozakonazol jest rekomendowany w przypadku I linii leczenia mukormykozy (ze słabą rekomendacją CIII) oraz w II linii leczenia mukormykozy i aspergilozy (z rekomendacją BII). Oprócz tego wnioskowany lek jest również zalecany w terapii podtrzymującej przy zakażeniu mukormykozą (z rekomendacją BIII), natomiast autorzy ocenili, że w przypadku kandydozy są niewystarczające dowody, aby wydać rekomendację.

Należy zwrócić uwagę, że w zamieszczonych w poprzednim raporcie rekomendacjach pozakonazol był zalecany jedynie od 13 r.ż. ze względu na brak danych odnośnie bezpieczeństwa u dzieci poniżej tego wieku. Obecnie w żadnej z odnalezionych rekomendacji nie zawarto takiego ograniczenia.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.26.2019 oraz aneks do raportu nr: OT.434.16.2016, „Pozakonazol we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.”, data ukończenia: 12 czerwca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 179/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie substancji czynnej posaconasolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną posaconasolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: posaconasolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną posaconasolum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych z nietolerancją na flukonazol lub/i itrakonazol,*
- *zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci powyżej 13 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;*
- *stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci powyżej 13 r.ż. z nietolerancją flukonazolu lub/i itrakonazolu - wtórna*



profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

Uzasadnienie

W opinii nr 204/2016. Rada uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Noxafil (posaconasolum), we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych;*
- zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;*
- stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 r.ż. - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.*

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną pozakonazol we wskazaniach innych niż w ChPL, tj.

- przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych z nietolerancją na flukonazol lub/i itrakonazol,*
- zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci powyżej 13 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;*
- stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci powyżej 13 r.ż. z nietolerancją flukonazolu lub/i itrakonazolu - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.*

Ww. opinia Rady Przejrzystości dotyczy leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml) finansowanego ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej. Lek ten jest również finansowany w innych wskazaniach w katalogu chemioterapii. Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 30 kwietnia 2019 roku, jest to jedyny refundowany w Polsce produkt leczniczy zawierający pozakonazol.

Wobec braku nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w przewlekłej chorobie ziarniniakowej charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych, Rada podtrzymuje swoje wcześniejsze stanowisko.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.27.2019 oraz aneks do raportu nr: OT.434.35.2016, „Pozakonazol we wskazaniach innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 12 czerwca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 180/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie substancji czynnej sunitynibum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowaty (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sunitynibum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowaty (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej.

Uzasadnienie

Wyszukiwanie w bazach literatury medycznej nie ujawniło wysokiej jakości badań ocenianej technologii (przeglądy systematyczne lub próby kliniczne z randomizacją). Niemniej odnaleziono retrospektywne badanie (Jagodzińska-Mucha 2017) obejmujące osoby dorosłe oraz retrospektywne badanie obejmujące zarówno populację dorosłych, jak i dzieci (Li 2016). Do obu badań włączano pacjentów z nieresekcyjnymi mięsakami pęcherzykowatymi tkanek miękkich. U większości pacjentów występowały przerzuty odległe. W pierwszym z wymienionych badań korzyść kliniczną z leczenia zaobserwowano u 93% pacjentów. U 6 osób (40%) wystąpiła odpowiedź częściowa, u 8 (53%) doszło do stabilizacji choroby, natomiast u jednego (7%) do progresji choroby. W podsumowaniu autorzy badania wskazali, iż uzyskane wyniki potwierdzają długotrwałą skuteczność sunitynibu jako opcji rekomendowanej do stosowania w przypadkach nieoperacyjnych i przerzutowych mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich.

Natomiast w drugim z badań - spośród 14 włączonych pacjentów 4 uzyskało odpowiedź częściową, natomiast u 10 doszło do stabilizacji choroby. U jednego pacjenta nastąpiło wyraźne zmniejszenie guza kończyny po 19 tyg. leczenia.



Jeden z pacjentów uzyskał prawie całkowitą remisję przerzutów do opłucnej po 17 mies. terapii. U 2 pacjentów z początkowo nieoperacyjnym mięsakiem pęcherzykowatym możliwa była pełna resekcja guzów po zastosowanym leczeniu sunitynibem. Po operacji pacjenci kontynuowali leczenie sunitynibem i jeden z nich pozostał w badaniu prawie 3,7 lat.

Ponadto analizowano 4 badania obserwacyjne i 3 opisy przypadków. Te pierwsze oparte były na obserwacjach w małych populacjach pacjentów (≤ 9 chorych). Eberst 2014 stosował sunitynib u 3 pacjentów, u których nie uzyskał odpowiedzi na leczenie. Orbach 2013 leczył pięcioro dzieci i młodych dorosłych do 21 r. ż. Czterech spośród nich miało chorobę uogólnioną i stosowało sunitynib w trybie compassionate use – u 2 uzyskano odpowiedź częściową, a u pozostałych stabilizację choroby. W obserwacjach Stacchiotti 2011 i Stacchiotti 2009 wyniki były niespójnie. Niemniej wyniki podane w nowszej z publikacji - Stacchiotti 2011 r. wskazały, iż spośród 9 chorych 5 uzyskało częściową odpowiedź, u 3 stwierdzono stabilizację, natomiast progresja wystąpiła u 1 chorego. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków z trzech odnalezionych opisów przypadków.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.28.2019 oraz aneks do raportu nr: OT.434.8.2016, „Sunitynibum we wskazaniach: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowaty (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej”, data ukończenia: 10 czerwca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 181/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego)

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego).

Uzasadnienie

Jedno badanie pierwotne potwierdza skuteczność kliniczną prednizonu w populacji pacjentów z miastenią oczną (Benatar 2016) oraz 1 badanie pierwotne oceniające skuteczność praktyczną (Barnett 2017) w populacji pacjentów z miastenią. Jedno badanie potwierdzało akceptowalne działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania prednizonu w populacji pacjentów z miastenią (Braz 2018). Nie odnaleziono wprawdzie badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla wskazań: zespół miasteniczny, miopatia zapalna i neuropatia zapalna, ale prednizon i leki immunosupresyjne są powszechnie stosowane w wymienionych stanach chorobowych.

Wg zaleceń japońskich z 2016 r, w leczeniu miopatii zapalnych (zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego) można w 1 linii stosować m.in.: takrolimus w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (siła rekomendacji: B). Spośród glikokortykosteroidów zalecane są głównie prednizolon lub prednizon.

Zalecenia międzynarodowe (2016) także wskazują na leczenie miastenii m.in. takrolimusem i prednizonem.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: OT.4321.25.2019, „Prednizon we wskazaniach: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego) Takrolimus we wskazaniach: miastenia”, data ukończenia: 14 czerwca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 182/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej tacrolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną prednisonum we wskazaniach pozarejestacyjnych: miastenia.

Uzasadnienie

W badaniu Bao (2018) autorzy wykazali istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną w zakresie: redukcji zaawansowania miastenii w klasyfikacji Ossermana, poprawy wyniku w skali MGFA-QMG, poprawy wyniku w skali ADL i poprawy wyniku w skali MMT, poprawy indeksu oceniającego nużliwość kończyn, w porównaniu do początku badania, indeksu oceniającego nużliwość mięśnia opuszkowego (test oddechowy) od 8 tygodnia oraz możliwości redukcji dawki prednizonu. W badaniu Zhao 2018, autorzy wykazali istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną w zakresie: poprawy wyniku w skali MG-ADL oraz liczby hospitalizacji.

Analiza bezpieczeństwa takrolimusu w przeglądzie Wang 2017 wykazała, że w większości przypadków zdarzenia niepożądane miały łagodny przebieg i nie było potrzeby przerywania leczenia. W badaniu Zhao 2018 wykazano, że wszystkie działania niepożądane ustąpiły w wyniku ich leczenia lub redukcji dawki takrolimusu.

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 Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: OT.4321.25.2019, „Prednizon we wskazaniach: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego) Takrolimus we wskazaniach: miastenia”, data ukończenia: 14 czerwca 2018 r.

