



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.29.2019.LAn

Protokół nr 27/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 15 lipca 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:17.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (posiedzenie pełnego składu, wymagane kworum 14 osób):

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Barbara Jaworska-Łuczak
4. Dorota Kilańska
5. Tomasz Młynarski
6. Michał Myśliwiec
7. Rafał Niżankowski – prowadził posiedzenie
8. Tomasz Pasierski
9. Jakub Pawlikowski
10. Piotr Szymański
11. Janusz Szyndler
12. Andrzej Śliwczyński
13. Dariusz Tereszowski-Kamiński
14. Artur Zaczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Adam Maciejczyk
2. Tomasz Romańczyk
3. Dariusz Struski
4. Rafał Suwiński
5. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku REVLIMID (lenalidomidum) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą”.



3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku VENCLYXTO (venetoclaxum) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1)”; pacjenci bez delecji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku VENCLYXTO (venetoclaxum) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1)”; pacjenci z delecją 17p (del17p) lub mutacją TP53 (mTP53)”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku OPDIVO (nivolumb) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku OPDIVO (nivolumb) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku ZAVESCA (miglustat) we wskazaniu: choroba Niemna-Picka typu C (ICD-10: E75.2).
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zmiany technologii medycznej w zakresie rehabilitacji pulmonologicznej.
10. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zmiany technologii medycznej w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej.
11. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną crisantaspasum we wskazaniach:
 - ICD-10 C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.,
 - ICD-10 C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.
12. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
13. Zakończenie posiedzenia.

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

Tomasz Pasierski zaproponował, że przedstawi Radzie najważniejsze informacje wynikające ze spotkania AOTMiT z przedstawicielami Grupy Wyszehradzkiej - „Deep dive into reimbursement process in Poland”. Podjęto także decyzję, żeby pkt 3. i 4. proponowanego porządku obrad omówić łącznie. Rada jednogłośnie (14 osób obecnych) zatwierdziła zmieniony porządek obrad.

Następnie, Rada przeprowadziła dyskusję dot. wniosków wynikających ze spotkania AOTMiT z przedstawicielami Grupy Wyszehradzkiej.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Revlimid w ramach programu lekowego dot. leczenia chłoniaka z komórek płaszczka (wniosek refundacyjny), po czym propozycję stanowiska przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W formułowaniu treści stanowiska udział brali: Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Andrzej Śliwczyński, Barbara Jaworska-Łuczak i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (14 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. i ad 4. We wstępnej dyskusji Rady udział brali: Andrzej Śliwczyński, Tomasz Pasierski i Michał Myśliwiec.

Analitik Agencji przedstawił najważniejsze informacje dot. leku Venclyxto w ramach programu lekowego dot. leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 oraz u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53 (wniosek refundacyjny).

Rada kontynuowała dyskusję, w czym udział brali: Andrzej Śliwczyński, Tomasz Pasierski, Piotr Szymański i Rafał Niżankowski.

Propozycję stanowiska (pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP53) przedstawił Tomasz Pasierski, a w dalszej dyskusji udział brali: Janusz Szyndler, Andrzej Śliwczyński i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie. Rada 12 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (14 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Propozycję stanowiska (pacjenci z delecją 17p lub mutacją TP53) przedstawił Andrzej Śliwczyński, a w formułowaniu jego ostatecznej treści udział brali Rafał Niżankowski i Andrzej Śliwczyński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 11 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (14 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analitik Agencji przedstawił podsumowanie informacji w zakresie proponowanych zmian w zapisach programu lekowego B.47, a propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji Rady i formułowaniu treści opinii udział brali: Andrzej Śliwczyński, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (14 osób obecnych) uchwaliła opinię. Następnie, Rada podjęła decyzję o konieczności wprowadzenia zmian w treści uchwały, po czym prowadzący zarządził ponowne głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 osób obecnych) uchwaliła opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analitik Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie leku Opdivo w raku jamy ustnej (RDTL), a propozycję opinii Rady omówił Rafał Niżankowski.

W opracowywaniu ostatecznej treści opinii udział brali: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 osób obecnych), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analitik Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie leku Opdivo w raku nerki (RDTL), a propozycję opinii Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji Rady i formułowaniu treści opinii udział brali: Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski, Anna Gręziak i Michał Myśliwiec.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 osób obecnych), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński, po czym Rada podjęła wstępną dyskusję, w której udział brali Tomasz Pasierski i Andrzej Śliwczyński.

Analitik Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie leku Zavesca w chorobie Niemann-Picka (RDTL).

Rada kontynuowała dyskusję, w czym udział brali: Artur Zaczyński, Rafał Niżankowski, Andrzej Śliwczyński, Piotr Szymański i Tomasz Pasierski.

Po ustaleniu treści uchwały, w czym uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Artur Zaczyński, Tomasz Pasierski, Andrzej Śliwczyński i Piotr Szymański, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 10 głosami „za”, przy 4 głosach „przeciw” (14 osób obecnych), uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Analitik Agencji zaprezentował informacje dot. rehabilitacji pulmonologicznej (zmiana technologii medycznej), po czym Rada wysłuchiwała stanowiska eksperta z omawianej dziedziny. Ekspert odpowiadał także na pytania Rady.

Propozycję stanowiska przedstawił Rafał Niżankowski, a następnie Rada podjęła dyskusję, w której udział brali: Rafał Niżankowski, Piotr Szymański, Dorota Kilańska, Andrzej Śliwczyński, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Propozycję stanowiska dot. rehabilitacji ogólnoustrojowej (zmiana technologii medycznej) przedstawił Piotr Szymański, a następnie Rada przeprowadziła dyskusję, w której udział brali: Andrzej Śliwczyński, Piotr Szymański, Jakub Pawlikowski i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 11. Propozycję opinii Rady dla substancji czynnej crisantaspasum, stosowanej we wskazaniach pozarejestacyjnych, przedstawili Anna Cieślik w zakresie wskazania dot. chłoniaka nieziarniczego i Dariusz Tereszowski-Kamiński w zakresie wskazania dot. chłoniaka limfoblastycznego.

Prowadzący zarządził głosowanie. Rada jednogłośnie (14 osób obecnych) uchwaliła opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 12. Przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia w dniach 30 lipca oraz 5, 6 i 12.08.2019 r.

Ad 13. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 16:38.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
Prof. Rafał Niżankowski



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku

w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych

- *Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086696,*
- *Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086702,*
- *Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086764,*
- *Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 5909990086771,*

w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem

w odniesieniu do wszystkich programów lekowych obejmujących Revlimid.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wnioskowany program lekowy obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7). Produkt Revlimid jest zarejestrowany przez EMA i wskazany w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Posiada status leku sierociego, we wskazaniach:

- *zespoły mielodysplastyczne (EMA opinion on orphan designation MDS),*
- *chłoniak z komórek płaszczka (EMA opinion on orphan designation MCL).*



Ponadto Revlimid jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza iż wymagane jest okresowe aktualizowanie sprawozdania dotyczącego bezpieczeństwa.

Proponuje się włączenie wnioskowanej technologii do obecnej grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid. Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, ale Rada wnioskuje o obniżenie kosztów leczenia dla wszystkich wskazań tak, aby koszt uzyskania QALY [REDAKTOWANE]

Aktualnie nie jest finansowany żaden program lekowy dedykowany pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Dowody naukowe

W 2013 roku oceniano lek Revlimid [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Lek otrzymał wtedy pozytywną rekomendację, zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT.

Natomiast w 2015 roku lek Revlimid oceniano w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe”. Lek otrzymał wtedy negatywną rekomendację, zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT, z tym że, z uwagi na fakt, że jest to jedyna terapia we wnioskowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę jej dotychczasowe finansowanie, Prezes zarekomendował ewentualne objęcie refundacją w ocenianym wskazaniu, pod warunkiem włączenia monitorowania obecności delecji 5q, obniżenia kosztów terapii o 50% względem aktualnych szacunków i ścisłego monitorowania liczebności populacji docelowej, celem utrzymania kontroli nad liczebnością populacji i całkowitymi wydatkami na leczenie w programie lekowym.

W 2016 r. oceniano program „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)” - zlecenie nr 204/2016. Stanowisko Rady oraz rekomendacja Prezesa były wówczas negatywne. Ibrutynib oceniany był ponownie w 2018 r. w ramach aktualizacji dowodów naukowych i oceny ich wpływu na wcześniejsze wnioskowanie - zlecenie 193/2018. W ramach ponownej oceny Rada Przejrzystości uznała za zasadne „zmianę uprzedniego stanowiska Rady (...) pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej.” Następnie Imbruvicę oceniano w 2019 r. we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - zlecenie nr 42/2019,

lek otrzymał pozytywną opinię zarówno Rady jak i Prezesa. Ibrutynib jest wskazywany przez ekspertów i niektóre wytyczne jako najskuteczniejsza technologia.

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania lenalidomidu u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczą, w tym 1 pozytywną (HAS 2017) i 1 negatywną (PBAC 2016). Pomimo pozytywnej rekomendacji, HAS wskazuje na brak dodatkowej korzyści ze stosowania lenalidomidu względem monochemioterapii. Ponadto zaleca, by w przypadku chorych z dużą objętością guza stosować Revlimid z zachowaniem ostrożności i jedynie przy braku innych opcji leczenia. Z kolei podstawą negatywnej rekomendacji PBAC była niepewność dla skuteczności klinicznej, brak przewagi w zakresie wydłużeni przeżycia OS oraz niepewność odnośnie efektywności kosztowej leku. Ponadto trzy instytucje (NICE, SMC 2016 i AWMSG 2016) poinformowały o braku rekomendacji dla leku w w/w wskazaniu, wynikającej z braku przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Nie odnaleziono randomizowanych badań, które oceniałyby stosowanie polichemioterapii w ramach wyboru lekarza w analizowanej populacji chorych. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 1 pierwotne badanie z randomizacją II fazy (MCL-002, SPRINT) przeprowadzone wśród pacjentów z opornością na zastosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy. W badaniu tym porównywano lenalidomid z monoterapią lekiem w ramach wyboru badacza.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu MCL-002 (SPRINT) było przeżycie wolne od progresji (PFS) – czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych stosujących LEN w porównaniu do grupy kontrolnej. W ocenie komisji mediana PFS dla ramienia LEN wyniosła 8,7 mies. [95% CI:5,5-12,1] w porównaniu do 5,2 mies. [95% CI: 3,7;6,9] w grupie stosującej monoterapię lekiem z wyboru badacza. Stosowanie LEN wiązało się z mniejszym o 39% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w stosunku do grupy „wybór lekarza”: HR=0,61; 95% CI: 0,44;0,84, p=0,004. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną LEN, a grupą stosującą leki z wyboru badacza. Dla okresu obserwacji 41,3 miesięcy mediana OS wynosiła 27,7 miesięcy (22,6; 35,2) w ramieniu LEN oraz 21,1 miesięcy (16,0; 31,6) w grupie „wybór lekarza”.

W grupie leczonej LEN, odsetek ogólnej odpowiedzi ORR wyniósł 23% w porównaniu do 7% w grupie wybór lekarza; różnica ta była istotna statystycznie: dla 41,3 miesięcy obserwacji OR=3,87 (1,57; 9,56), p=0,003(ocena badacza). Odsetek osób, które uzyskały odpowiedź częściową w grupie LEN wyniósł 35% wobec 11% w grupie osób leczonych monochemioterapią. Szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej była istotnie wyższa w grupie osób leczonych LEN w porównaniu do leków z wyboru lekarza: OR: 4,55 (95% CI 2,13; 9,72),

$p < 0,0001$ (ocena komisji). Natomiast odsetek chorych uzyskujących stabilizację choroby był znamienne statystycznie niższy w grupie badanej (29%) w porównaniu do grupy kontrolnej (52%), co przełożyło się na mniejszą szansę osiągnięcia stabilnej choroby wśród leczonych LEN względem wyboru lekarza: $OR = 0,38$ (0,22; 0,65), $p = 0,0004$ (ocena komisji). Odsetki pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie oraz u których wystąpiła progresja choroby wskazują na przewagę LEN, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

W przypadku oceny jakości życia chorych wykazano, iż stosowanie LEN wiązało się z uzyskaniem $\geq 10\%$ poprawy u istotnie statystycznie większego odsetka badanych w dwóch domenach: funkcje fizyczne: 24% w grupie LEN vs 8% w grupie „wybór lekarza”, $p = 0,003$ oraz ból: 29% w grupie LEN vs 18% w grupie „wybór lekarza” $p = 0,047$.

Dodatkowo, w grupie stosujących LEN, zaobserwowano istotny statystycznie mniejszy wzrost wielkości nowotworu w porównaniu z grupą kontrolną ($MD = -48,5\%$ [95%CI: -78,88; -18,12, $p = 0,002$).

Aktualnie w Polsce jedną z refundowanych opcji terapeutycznych w I linii jest bortezomib. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, do leczenia lenalidomidem kwalifikować się będą chorzy z nawrotowym lub opornym MCL, a więc także pacjenci po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem bortezomibu. W dodatkowym badaniu jednoramiennym MCL-001/EMERGE oceniano skuteczność lenalidomidu właśnie w takiej populacji chorych, tj. wśród osób z MCL, u których wystąpił nawrót, progresja lub oporność po zastosowaniu bortezomibu. Ponad połowa (53%) badanych w MCL-001 pacjentów otrzymała wcześniej co najmniej 4 terapie, dla porównania w MCL-002 odsetek takich pacjentów wynosił jedynie 5%. Uzyskane w MCL-001/EMERGE wartości dla mediany PFS, OS czy ORR były niższe niż w badaniu MCL-002/SPRINT: mediana PFS=4,0 miesiące [3,6-6,9], mediana OS=20,9 miesiące [13,7-24,4], ogólna odpowiedź na leczenie=ORR 28%.

W badaniu MCL-002 zdarzenia niepożądane ogółem występowały znamienne statystycznie częściej wśród chorych stosujących LEN (84%) w porównaniu do ramienia „wybór lekarza” (60%) ($OR = 3,42$ [1,87; 6,25]; $p < 0,0001$). Odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania zmęczenia ($OR = 4,86$ [1,66; 14,24] $p = 0,004$), zaparcie ($OR = 3,14$ [1,17; 8,47] $p = 0,02$) oraz zapalenia nosogardła ($OR = 2,75$ [1,01; 7,46] $p = 0,047$) w grupie LEN względem grupy „wybór lekarza”. Wszystkie te zdarzenia były 1-2 stopnia. Dla zdarzeń o stopniu równym lub wyższym 3 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia w grupie LEN należały: neutropenia (44%), trombocytopenia (18%), leukopenia (8%) oraz anemia (8%).

Problem ekonomiczny

Stosowanie lenalidomidu w miejsce „wyboru lekarza” jest [redacted]
[redacted] Oszacowany ICUR dla
porównania LEN vs wybór badacza wyniósł [redacted]
i [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted]
pragu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego
lenalidomid [redacted].

W opinii eksperta obecnie jest 300 dorosłych pacjentów z nawracającym
lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Natomiast odsetek
osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
na podstawie oszacowań własnych wyniosła 20%-30%.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, iż objęcie
finansowaniem produktu leczniczego Revlimid będzie związane z [redacted]
[redacted]

Główne argumenty decyzji

Aktualnie, w Polsce nie jest finansowany żaden program lekowy dedykowany
pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Lek ten stosowany jest w dwóch programach lekowych i powoduje bardzo duże
obciążenie budżetu płatnika.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784
z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr: OT.4331.29.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego
«Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-
10 C85.7)»”. Data ukończenia: 05.07.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Celgene Europe B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Celgene Europe B.V.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 57/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku
w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu
lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej
wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych

- *Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,*

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”, u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest częstym nowotworem układu krwiotwórczego, o bardzo zróżnicowanym rokowaniu i zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20, w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną. Mediana przeżycia w zależności od kategorii Rai wynosi od 1,5 do 12 lat.

W drugiej linii leczenia stosowane są ibrutinib, idealisib i właśnie wenetoklaks, który jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. B-cell lymphoma 2).

Dowody naukowe



Badanie MURANO - niezakończona, wielośrodkowa, częściowo zaślepiona randomizowana próba kliniczna, w której wykazano jedynie lepsze przeżycie wolne od progresji, przy braku istotności w tak ważnych wskaźnikach, jak przeżycie całkowite, czy jakość życia. W badaniu tym, inaczej niż w aktualnej polskiej praktyce klinicznej, wcześniejsze linie leczenia to głównie ibrutynib i idealisib.

Problem ekonomiczny

[redacted], co oznacza, że jest [redacted]
[redacted] lecz oszacowanie to jest bardzo niepewne.

Główne argumenty decyzji

- *Słabe dowody naukowe na skuteczność*
- [redacted]

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Niżankowski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.27.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego «Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)» u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53”. Data ukończenia: 4.07.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 58/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku
w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu
lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej
wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,*

w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701,*
- *Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718,*



- *Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,*

w terapii skojarzonej z rytuksymabem w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)” - program B.103, wyłącznie u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53 , w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania [redacted] instrumentu dzielenia ryzyka.

Terapia mogłaby być dostępna w ramach zmodyfikowanego, już finansowanego programu lekowego B.103. poprzez włączenie do jego zapisów możliwości terapii skojarzonej rytuksymabem. Zmodyfikowany program powinien zawierać kryteria włączenia pacjentów, monitorowania terapii oraz zakończenia terapii odpowiednie do zaproponowanych w programie:

„Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”.

Jednocześnie Rada zauważa, że w terapii mogą być również wykorzystane preparaty biopodobne rytuksymabu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. B-cell lymphoma 2). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:

- *u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub*

- u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Produkt objęty dodatkowym monitorowaniem.

Dopuszczenie warunkowe – produkt leczniczy odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną, a korzyści z natychmiastowej dostępności przewyższają zagrożenia związane z akceptacją mniej wszechstronnych danych niż zazwyczaj.

Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem (VEN+RTX) z przyjętym komparatorem ibrutynib (IBR).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53 w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu zalecane jest stosowanie ibrutynibu lub idelalizybu w połączeniu z rytuksymabem (terapia BCRi). Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 rok, oprócz zastosowania ibrutynibu, wskazują na możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej-wenetoklaks + rytuksymab (Nice 2019; BSH 2018).

Problem ekonomiczny

Główne argumenty decyzji

Brak bezpośrednich porównań terapii wnioskowanej z komparatorem ogranicza jakość dostarczonych dowodów do porównań pośrednich, jednocześnie terapia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem została włączona do finansowania od stycznia 2019 r., podobnie finansowany jest rytuksymab (i leki będące jego odpowiednikami). Wobec powyższego terapia skojarzona Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem może być kolejną opcją terapeutyczną dla ściśle określonej populacji pacjentów.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Niżankowski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.27.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego «Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)» u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53”. Data ukończenia: 4.07.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 212/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku
w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów programu
lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy
plackowatej (ICD-10 L 40.0)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z wyjątkiem obniżenia kryterium kwalifikacji do ponownego leczenia lekami biologicznymi do PASI poniżej 10 oraz zmianą zapisu dot. przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na: „udział pacjenta w programie należy przerwać [...] o ile nie jest możliwa zmiana terapii zgodnie z kryteriami i warunkami określonymi w programie”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” w tym: oszacowanie liczebności populacji pacjentów objętych programem po jego zmianie i określenie obciążenia budżetu płatnika publicznego, wynikającego ze zmian w treści programu, tj. wydłużenia czasu trwania terapii, zmiany wartości PASI u pacjentów kwalifikujących się do leczenia adalimumabem, etanerceptem i ustekinumabem oraz zmiany wartości wskaźnika PASI jako kryterium ponownego włączenia do programu.

Zmiany w programie lekowym:

- 1) Zmiana dotycząca rozszerzenia możliwości prowadzenia terapii przy wykorzystaniu adalimumabu, etanerceptu, ustekinumabu u pacjentów z umiarkowanym nasileniem procesu łuszczycowego (PASI>10) – zmiana polega na rozszerzeniu katalogu leków możliwych do stosowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą o umiarkowanym nasileniu (PASI >10) o adalimumab, etanercept i ustekinumab. W opinii Konsultant Krajowej zmiana ta może wpłynąć na wzrost populacji docelowej, ponieważ jedyny finansowany obecnie w tym wskazaniu lek – infliksymab podawany jest w iniekcji dożylniej, a pozostałe leki w formie iniekcji podskórnej. W związku z podawaniem leku**



w formie iniekcji dożylniej nie wszyscy pacjenci decydują się na to leczenie. Z oszacowania prof. Narbutt wynika jednak, że wzrost populacji nie będzie znaczący (maksymalnie 10%). Zgodnie z oszacowaniami wprowadzenie nowego zapisu nie będzie się wiązało ze wzrostem populacji docelowej, natomiast wydatki płatnika publicznego zwiększą się o około 350 tys. PLN w pierwszym i drugim roku refundacji.

Proponowane zmiany są zgodne z rekomendacjami klinicznymi dotyczącymi leczenia łuszczycy plackowatej.

Zmiana zasadna.

- 2) **Zmiana dotycząca wydłużenia i ujednoczenia czasu prowadzenia terapii w programie dla wszystkich leków biologicznych - wprowadzenie ujednoczonego czasu trwania terapii do 96 tygodni.** Zmiana zapisu powoduje ujednoczenie czasu leczenia wszystkimi lekami objętymi programem i jednocześnie wydłużenie czasu leczenia adalimumabem, etanerceptem i ustekinumabem do 96 tygodni. W ChPL wymienionych leków nie określono maksymalnego czasu stosowania leku, w związku z tym taki czas leczenia nie stoi w sprzeczności z charakterystykami leków objętych programem.

Wprowadzenie zmiany może spowodować wydłużenie czasu leczenia i spowodować wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Zgodnie z oszacowaniami wprowadzenie nowego zapisu nie będzie się wiązało ze wzrostem populacji docelowej, natomiast wydatki płatnika publicznego zwiększą się o około 3,3 mln. PLN w pierwszym i 4,0 mln PLN w drugim roku refundacji. W wytycznych klinicznych nie określa się jasno maksymalnego czasu trwania leczenia.

Zmiana zasadna.

- 3) **Zmiana dotycząca obniżenia wymaganej wartości PASI (>7) u pacjenta w przypadku ponownej kwalifikacji do programu.** Zmiana powoduje obniżenie progu ponownej kwalifikacji do programu lekowego. Zdaniem Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie dermatologii i wenerologii może to wpłynąć w niewielkim stopniu na zwiększenie docelowej populacji (od 10% do 15%). Zgodnie z oszacowaniami wprowadzenie nowego zapisu będzie się wiązało ze wzrostem populacji docelowej o około 12,5% (tj. 35 chorych w pierwszym i 42 chorych w drugim roku refundacji), natomiast wydatki płatnika publicznego zwiększą się o około 1,2 mln. PLN w pierwszym i 1,4 mln PLN w drugim roku refundacji.

Należy zauważyć, że w dostępne rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do tego zagadnienia, podobnie jak zapisy ChPL dla leków stosowanych w programie. Nie odnaleziono również dowodów klinicznych wskazujących na zasadność obniżenia PASI poniżej 10.

Zmiana niezasadna.

Pozostałe zmiany:

- a) *Odwołanie się do rekomendacji EADV/EDF/IPC/PTD w przypadku dawkowania leków klasycznych, stosowanych przed włączeniem leków biologicznych, bez szczegółowego opisywania ich dawkowania i czasu oceny skuteczności - dzięki zapisowi w proponowanym brzmieniu nie będzie konieczna aktualizacja treści programu w przypadku zmiany wytycznych wiodących towarzystw dermatologicznych. Jednocześnie należy podkreślić ryzyko wzrostu wydatków płatnika publicznego w razie wcześniejszego włączania pacjentów do programu na skutek zmiany wytycznych.*

Zmiana zasadna.

- b) ***Uzupełnienie możliwości zakwalifikowania do programu pacjentów uprzednio leczonych w ramach JGP adalimumabem i ustekinumabem.** Proponowany zapis umożliwia włączenie dodatkowo pacjentów uprzednio leczonych adalimumabem lub ustekinumabem w ramach hospitalizacji według JGP, jeżeli przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie. Zapis ten może spowodować zwiększenie populacji pacjentów kwalifikujących się do programu. Jednocześnie brak jest danych pozwalających oszacować wpływ zaproponowanej zmiany na wielkość populacji docelowej.*

Zmiana zasadna.

- c) ***W miejsce szczegółowych zapisów dotyczących stosowania antykoncepcji podczas terapii, odwołanie się do zapisów ChPL aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją.** Uproszczenie zapisu programu i zagwarantowanie stosowania świadomej kontroli urodzeń zgodnie z najbardziej aktualnymi ChPL. Zmiana ta nie będzie wpływała na wielkość populacji ani na koszty ponoszone przez płatnika publicznego na program lekowy.*

Zmiana zasadna.

- d) ***Dodanie zapisu o możliwości włączenia do programu pacjenta pomimo braku spełnienia kryteriów zapisanych w programie, na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej w przypadku zagrażającego kalectwa lub życia.** Dodany zapis pozwala skorzystać z leczenia ciężko chorym pacjentom, którzy uprzednio nie mogli być włączeni do programu z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia. Zapis może wpłynąć na zwiększenie*

populacji docelowej, jednak jej wielkość jest trudna do oszacowania. Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii oszacował, że zapis ten zwiększy populację nie więcej niż o 5 osób rocznie.

Zmiana zasadna.

- e) **Zmiana zapisu dotycząca przeciwwskazań do udziału w programie polegająca na odwołaniu się do zapisów odpowiednich ChPL aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu leku refundacją.** Uproszczenie zapisów poprzez odwołanie do odpowiednich ChPL w kwestii przeciwwskazań do leczenia – **zmiana zasadna.**

Zmiany dotyczące:

- f) **Możliwość zamiany terapii w przypadku „stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na lek zgodnie z opisem programu lub stwierdzenie utraty odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie.”** Dodanie zapisu spowoduje możliwość zmiany leku w ramach programu w przypadku stwierdzenia jego nieskuteczności. Obecne zapisy programu nie dopuszczają takiej sytuacji. Wprowadzenie zaproponowanej zmiany może wpłynąć na wydłużenie czasu leczenia pacjentów w programie.

Zmiana zasadna.

- g) **Wprowadzenie zapisu, że w ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii, jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 10 lub 18.”** – zapis dodany w konsekwencji rozszerzenia listy leków stosowanych w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej i nie wpływa dodatkowo na wzrost populacji docelowej.

Zmiana zasadna.

- h) **Wprowadzenie zapisu, że „W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie w przypadku nieskuteczności więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.”** Doprecyzowanie zapisu, w świetle którego w razie nieskuteczności inhibitorów TNF alfa możliwie jest zastosowanie nie więcej niż 2 leków z tej grupy. Jednocześnie zapis umożliwia stosowanie kolejno wszystkich iTNF alfa w razie wystąpienia przeciwwskazań, nadwrażliwości lub działań niepożądanych. Zapis ten może zwiększyć wydatki na skutek wydłużenia czasu leczenia.

Zmiana zasadna.

- i) **Dodanie zapisu, że w ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.** Dodanie zapisu zapobiega ponownemu stosowaniu nieskutecznego leku i jednocześnie nie wpływa na zmianę wielkości populacji docelowej.

Zmiana zasadna.

- j) **Dodanie zapisu, który stwierdza, że wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z obowiązującą na dzień wydania decyzji o objęciu leku refundacją Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną i nie jest możliwa zmiana terapii zgodnie z kryteriami i warunkami określonymi w programie.** Zmiana upraszczająca poprzez odwołanie do odpowiednich ChPL w zakresie działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do leczenia. W świetle nowego zapisu samo zaistnienie ww. przeciwwskazań nie przesądza o wyłączeniu pacjenta z programu tak długo jak możliwa jest zmiana terapii zgodnie z kryteriami określonymi w programie lekowym. W konsekwencji może mieć to wpływ na wydatki płatnika publicznego, ponieważ pacjenci dotąd wyłączeni z programu będą mogli go kontynuować po zmianie leczenia.

Zmiana zasadna.

- k) **Zapis dotyczący przerwania leczenia w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie.** Zapis wprowadza możliwość przerwania leczenia w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie wcześniej niż po upływie określonego czasu, a więc wcześniej niż w obecnej wersji programu. Jednocześnie zapis „...udział pacjenta w programie należy przerwać...” jest niespójny z nowo dodanym punktem C.3.4, który wprowadza możliwość zmiany terapii w przypadku stwierdzenia nieskuteczności dotychczasowego leczenia. W związku z tym proponuje się wprowadzenie dodatkowego warunku: „udział pacjenta w programie należy przerwać [...] o ile nie jest możliwa zmiana terapii zgodnie z kryteriami i warunkami określonymi w programie”.

Zmiana zasadna pod warunkiem uzupełnienia brzmienia.

- l) **Dodanie zapisu dotyczącego możliwości ponownego włączenia leczenia u pacjentów, u których po uzyskaniu remisji i odstawieniu leku dochodzi do gwałtownego nawrotu objawów choroby (PASI>10) i istotnym pogorszeniem jakości życia (DLQI>10) decyzją lekarza prowadzącego.** Zapis umożliwi lekarzowi prowadzącemu ponowne włączenie do programu pacjenta, u którego doszło do gwałtownego nawrotu z pogorszeniem jakości życia po przerwaniu leczenia. Może to spowodować, że pacjenci będą szybciej włączani do ponownego leczenia, aczkolwiek nie wpłynie to na całkowitą liczebność populacji w programie.

Zmiana zasadna.

m) Odwołanie się w zakresie dawkowania do zapisów zawartych w Charakterystykach Produktów Leczniczych z uwzględnieniem rekomendacji EDF/EADV/IPC/PTD. Uproszczenie zapisu poprzez odwołanie do odpowiednich ChPL oraz aktualnych wytycznych wiodących towarzystw dermatologicznych w zakresie dawkowania. Wskazanie Charakterystyk aktualnych na dzień wydania decyzji refundacyjnej zabezpiecza płatnika przed potencjalnym wzrostem wydatków w przypadku znaczącej zmiany w dawkowaniu uwzględnionej w ChPL.

Zmiana zasadna.

n) Wprowadzenie zapisów dotyczących, że ostateczna decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący (bez konieczności uzyskania akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej) – uproszczenie procedury.

Zmiana zasadna.

Przedmiot zlecenia

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.491.2019.KŻ z dnia 24.05.2019 r.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Niżankowski

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 na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji, nr: OT.4320.10.2019, „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: «Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)»”, data ukończenia: 10 lipca 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 213/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml (4 ml) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0), u pacjentów z rakiem przedniej części dna jamy ustnej, po leczeniu chirurgicznym i cisplatyną, 5-FU oraz po radioterapii.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak jamy ustnej, najczęściej typu płaskonabłonkowego, obejmuje zmiany zlokalizowane w obrębie ruchomej części języka oraz dna jamy ustnej. Raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, co związane jest z bogatym unaczynieniem chłonnym. Rak jamy ustnej należy do często występujących nowotworów narządów głowy i szyi. Zdaniem ekspertów klinicznych, nowotwory zlokalizowane w obrębie jamy ustnej prowadzą do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia.

Wśród wskazań rejestracyjnych leku Opdivo znajduje się leczenie dorosłych pacjentów cierpiących na nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny. Tym samym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Opdivo był już wielokrotnie przedmiotem oceny w Agencji, również w nowotworach płaskonabłonkowych o pierwotnym umiejscowieniu w jamie ustnej. Opinie Rady Przejrzystości jak i rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia ww. wskazaniach były pozytywne.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań niwolumabu uwzględniających wyłącznie pacjentów z rakiem jamy ustnej pochodzenia płaskonabłonkowego. W związku z powyższym do analizy zdecydowano włączyć jedno randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141, przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (N=361). W badaniu Checkmate 141 porównano efektywność niwolumabu ze standardową chemioterapią: metotreksatem, cetuksymabem lub docetakselem, zgodnie z wyborem lekarza. W badaniu 45,0% pacjentów z grupy niwolumabu oraz 55,4% z grupy kontrolnej miało zdiagnozowany nowotwór jamy ustnej.

W badaniu Checkmate 141, dla subpopulacji z rakiem jamy ustnej, przedstawiono korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS - overall survival) – terapia niwolumabem skutkowała statystycznie istotną, 28% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów z rakiem jamy ustnej (HR=0,72). Po 24 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia całkowitego wyniósł 16,9% w grupie niwolumabu i 6,0% w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Konkurencyjność cenowa

Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC) oraz pembrolizumab. Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie stosowane w ramach najlepszej terapii wspomagającej odstąpiono od szacowania kosztów BSC. Oszacowane wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Opdivo dla pojedynczego pacjenta z analizowanej populacji, przy uwzględnieniu cen z DGL, [REDACTED] do szacunkowych kosztów drugiego komparatora, jakim jest pembrolizumab.

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

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach.

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Lek otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości (SRP 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r.) jak i Prezesa AOTMiT (REK 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018r.), pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę. Do chwili obecnej program lekowy, w którym miałyby być zastosowany nie jest refundowany. Z uwagi na niewielką liczbę chorych zidentyfikowanych w bazie danych NFZ w latach 2014 – 2018 o charakterystyce odpowiadającej wskazaniu ze zlecenia MZ, wpływ na sumaryczne wydatki podmiotu zobowiązanego będzie zatem, pomimo wysokich kosztów leku, stosunkowo mały.

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

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi. W wytycznych polskich PTOK z 2014 r. podano, że podstawowym postępowaniem w przypadku niepowodzeń miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych jest próba ratującego leczenia chirurgicznego oraz radioterapia, jednakże niewielu chorych kwalifikuje się do tej terapii. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia.

Najnowsze z odnalezionych publikacji – wytyczne NCCN v.2 z 2019 r. w drugiej lub kolejnej linii leczenia zaawansowanych płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi innych niż rak nosogardła w pierwszej kolejności rekomendują immunoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem. Oba leki są zalecane w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny i mają tą samą siłę zaleceń (kategoria 1).

W opinii ekspertów klinicznych u pacjentów chorych na płaskonabłonkowe nowotowory jamy ustnej, w przypadku wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, nie ma możliwości zastosowania w Polsce aktywnego leczenia. Eksperci wskazali, że u takich pacjentów możliwa jest tylko obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające/leczenie objawowe.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjenta wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto pembrolizumab oraz brak aktywnego leczenia, przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. best supportive care).

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku Opdivo (nivolumab) w leczeniu raka jamy ustnej jest jego skuteczność kliniczna.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
Prof. Rafał Niżankowski

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.422.48.2019 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0)”. Data ukończenia: 10 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 214/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia
(ICD-10: C64)

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

- *Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (4 ml),*
- *Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml),*

we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki, występującym głównie u mężczyzn między 60 a 70 rokiem życia. W 2016 roku w Polsce było 5 134 nowych zachorowań (3 134 u mężczyzn). Rak nerki z przerzutami rokuje źle i kończy się zgonem, najczęściej w ciągu kilku miesięcy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Niwolumab (NWB) jest przeciwciałem przeciwko receptorowi PD-1, w Polsce finansowanym w ramach programu lekowego, ale tylko w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Odnaleziono jedno badanie eksperymentalne, odnoszące się do zastosowania NWB, m.in. w III linii leczenia, w schemacie podlegającym ocenie – (Check Mate 025) oraz dwie publikacje włoskie, opisujące badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa NWB u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki (Giorgi 2018 i Vitale 2018). W badaniu Check Mate 025 NWB, w porównaniu z inhibitorem mTOR - ewerolimusem (EWE), wydłużył przeżycie całkowite (HR = 0,73 [98.5% CI, 0,57; 0,93]). Jakość życia, mierzona wg kwestionariusza FKSI-DRS. w grupie NWB ulegała stałej poprawie w trakcie badania i w każdym punkcie czasowym była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z ramieniem EWE. Wykazano



znamienną przewagę NWB w porównaniu z EWE w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR; RR = 4,69 [3,02; 7,28]), w tym odpowiedzi częściowej (PR; RR = 4,96 [3,13; 7,87]).

Prace Giorgi 2018 i Vitale 2018 wykazały, że NWB w III linii leczenia wywołał remisję całkowitą u 3 pacjentów (0,8%), częściową odpowiedź na leczenie u 87 pacjentów (22,4%) oraz stabilizację choroby u 124 pacjentów (31,9%).

Odpowiedzi były zbliżone, bez względu na: wiek, histopatologię zmiany nowotworowej, wcześniejsze terapie i obecność przerzutów nowotworowych do kości i mózgu.

Lek jest rekomendowany w III leczenia przez cztery towarzystwa naukowe oraz przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu CheckMate 025, NWB charakteryzował się korzystniejszym od EWE profilem bezpieczeństwa, w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (79% vs 88%; RR = 0,89 [0,84; 0,95]), w tym zdarzeń o nasileniu stopnia 3-4. (19% vs 37%; RR = 0,51 [0,40; 0,65]) oraz epizodów prowadzących do przerwania terapii (8% vs 13%; RR = 0,58 [0,38; 0,89]). Główne działania niepożądane dotyczyły: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęków obwodowych, obniżenia apetytu, wysypki, zaburzeń smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc i zapalenia śluzówek. W badaniu Giorgi 2018, spośród prawie 400 chorych tylko u 22 wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, które były przyczyną zaprzestania podawania NWB i nie odnotowano żadnego zgonu związanego z leczeniem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z raportem EMA, stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania leku Opdivo został uznany za korzystny. Leczenie NWB może przynieść korzyści dla ponad 50% leczonych, jest dość dobrze tolerowane, a powikłania możliwe do opanowania.

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Opdivo dla płatnika publicznego jest prawie o 1/3 wyższy niż leczenia kabozantynibem (inhibitor kinaz tyrozynowych) i prawie 2 razy wyższy w porównaniu z EWE.

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



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

Technologiami alternatywnymi dla NWB może być kabozantynib lub EWE, które są mniej skuteczne i obciążone większą ilością działań niepożądanych.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
Prof. Rafał Niżankowski

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.422.50.2019, „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64)”. Data ukończenia: 10 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 215/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Zavesca (miglustat) we wskazaniu: choroba Niemann-Picka typu C
(ICD-10: E75.2)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zavesca (miglustat), kapsułki à 100 mg, we wskazaniu: choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2).

Rada uznaje, iż tryb RDTL nie jest właściwy w przypadku przewlekłych chorób metabolicznych.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Choroba Niemann-Picka (NP) typu C jest rzadką genetyczną chorobą spichrzeniową, dotykającą rocznie w Europie Zachodniej średnio 1 na 120 tys. żywo urodzonych dzieci, dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. W Polsce rodzi się rocznie 1–5 dzieci obciążonych NP typu C. Należy podkreślić, że dane te są jedynie szacunkowe i oparte na rozpoznawalności, tak więc rzeczywista częstość występowania choroby może być wyższa. NP typu C jest chorobą o niepomyślnym rokowaniu. Większość pacjentów umiera przed ukończeniem 20 roku życia (wielu przed 10 rokiem życia).

Choroba NP typu C jest zaburzeniem wewnątrzkomórkowego transportu cholesterolu i innych związków lipidowych na poziomie endosomów i lizosomów, prowadzące do gromadzenia się lipidów w komórkach, głównie niezestryfikowanego cholesterolu w tkankach obwodowych z następowym powiększeniem śledziony i wątroby, oraz gangliozydów GM2 i GM3 w ośrodkowym układzie nerwowym, z następowym pogorszeniem czynności poznawczych, porażeniem ruchów gałek ocznych do góry i w dół, ataksją, napadami padaczkowymi i/lub dystonią.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Jedynym dostępnym lekiem na świecie w tej jednostce chorobowej, który wykazuje wątpliwą (subiektywną) skuteczność stwierdzoną w pojedynczych



badaniach jest miglustat. Wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej jest ograniczone ze względu na niską wiarygodność dostępnych danych klinicznych. Opiera się, przede wszystkim, na jednym badaniu RCT, które obejmowało nieliczną grupę pacjentów, co w znacznym stopniu zwiększa niepewność wnioskowania. Dodatkowo warto zauważyć, że w żadnym z odnalezionych doniesień nie analizowano wpływu ocenianej technologii na przeżycie czy jakość życia, które to punkty końcowe byłyby analizowane jako pierwszorzędowe. Na podstawie pozostałych odnalezionych badań, głównie opisów przypadków, nie jest możliwe przeprowadzenie jednoznacznego, spójnego i wiarygodnego wnioskowania odnośnie skuteczności klinicznej miglustatu. Dostępne są wyniki badań obserwacyjnych, które potwierdzają wyniki przedstawione w badaniu głównym, jednak należy stwierdzić, że konieczne są dalsze badania obserwacyjne porównujące odpowiedź kliniczną pacjentów leczonych miglustatem z pacjentami nieotrzymującymi tego leku, a także ocena długoterminowej skuteczności podawania miglustatu u pacjentów z wczesno-niemowlęcą postacią choroby, u których leczenie rozpoczęto w momencie pojawienia się objawów neurologicznych choroby. Na podstawie powyższego można stwierdzić, że wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii jest obarczone niepewnością związane z rzadkim występowaniem schorzenia.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych Zavesca były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drgawki. Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym była neuropatia obwodowa.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zavesca jest wskazana do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

Wskazanie, którego dotyczy wniosek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Zavesca. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniu (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można domniemywać, że relacja została oceniona jako pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Brak konkurencyjnych leków.

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

Przyjęcie negatywnej opinii Rady nie skutkuje wydatkami podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

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

Brak alternatywnej technologii, poza rehabilitacją i najlepszym leczeniem podtrzymującym.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
Prof. Rafał Niżankowski

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.422.49.2019, „Zavesca (miglustat) we wskazaniu: choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2)”. Data ukończenia: 11.07.2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie zmiany technologii medycznej w zakresie rehabilitacji pulmonologicznej

Rada Przejrzystości uważa za zasadną zmianę technologii medycznych w zakresie rehabilitacji pulmonologicznej z uwzględnieniem uwag Rady, w szczególności:

- *każda omówiona publikacja winna zostać podsumowana konkluzją oceniającą czy przedstawione wyniki powinny wpływać na przyszłą organizację rehabilitacji w Polsce,*
- *propozycje tworzenia nowych wymogów, w szczególności zwiększających istotnie koszty udzielania świadczeń rehabilitacyjnych nie mogą wynikać z daleko idącej nadinterpretacji odnalezionych badań (przykładowo omawiane badania nie sugerują potrzeby zatrudniania w jednostkach rehabilitacyjnych psychologów ani dietetyków, a jedynie zasadność dostępności szczególnych świadczeń (nie zawodów) dla wybranych pacjentów),*
- *opracowanie powinno precyzować wskazania do przyjęcia, zwłaszcza na oddział stacjonarny i jeżeli mamy skrócić kolejki do tych świadczeń należy zaostrzyć kryteria w stosunku do obecnych oraz jasno je sprecyzować,*
- *zmiany w zakresie rehabilitacji nie powinny generować nieuzasadnionych, kosztownych wymogów, takich jak obowiązek posiadania niekoniecznych pomieszczeń czy wyszukanego wyposażenia. Nie wskazano, z których publikacji wynika np. potrzeba wyposażania oddziałów rehabilitacji w ergospirometry (wytyczne GOLD zalecają pomiar FEV1, ale można go wykonywać zwykłym spirometrem) czy echokardiografy (badania echokardiograficzne potrafi wykonać jedynie część kardiologów i jest bardzo mało prawdopodobne aby znaczący odsetek rehabilitantów potrafił się nimi posługiwać),*
- *należy dodać analizę wpływu proponowanych rozwiązań na kolejki oczekujących,*
- *należy uwzględnić etap ewaluacji opieki, a podane mierniki jakości powinny odnosić się rzeczywiście do jakości opieki,*



- wyodrębnić duszność w skali mMRC, jako odrębne kryterium kwalifikacji do opieki stacjonarnej i podwyższenia progu u tej skali do 3 punktów.

Rada stoi na stanowisku konieczności przeprowadzenia programu pilotażowego, wraz z niezależną oceną i korektą technologii rehabilitacji pulmonologicznej po pilotażu.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Niżankowski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: AOTMiT-WS.431.7.2019 „Zmiana technologii medycznych w zakresie rehabilitacji pulmonologicznej”. Data ukończenia: 10 lipca 2019 r. Wybrane propozycje stanowią element dokumentu „Koncepcji zmian organizacji i funkcjonowania rehabilitacji leczniczej w systemie ochrony zdrowia w Polsce”.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie zmiany technologii medycznej w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej

Rada Przejrzystości uważa za zasadną zmianę technologii medycznych w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej, jako elementu „Koncepcji zmian organizacji i funkcjonowania rehabilitacji leczniczej w systemie ochrony zdrowia w Polsce”, pod warunkiem oceny następstw jej wprowadzenia w programie pilotażowym, obejmującym zmiany w zakresie Podstawowej Opieki Fizjoterapeutycznej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Obowiązujące świadczenie, obejmujące szeroko ujętą rehabilitację ogólnoustrojową, przeznaczone jest dla wszystkich pacjentów, którzy wymagają rehabilitacji, ale nie kwalifikują się do innych zakresów świadczeń rehabilitacji leczniczej (kardiologicznej, pulmonologicznej, neurologicznej). Obecnie największym problemem jest zbyt długi czas oczekiwania na świadczenia rehabilitacyjne.

Przyjęta koncepcja zmian w rehabilitacji leczniczej, obejmuje: 1) zdefiniowanie poziomów opieki (stacjonarny kompleksowy, dzienny kompleksowy, ambulatoryjny fizjoterapeutyczny, domowy fizjoterapeutyczny, POF), 2) określenie kryteriów kwalifikacji do świadczeń, 3) oparcie technologii medycznych o profile interwencji (lekarski, fizjoterapeutyczny, psychologiczny, logopedyczny itp.) oraz o zmianę warunków realizacji świadczeń.

Projekt został przygotowany w porozumieniu z grupą interesariuszy, w tym ekspertów w zakresie rehabilitacji. Przyjęta koncepcja zakłada przepływy licznych grup pacjentów pomiędzy poszczególnymi poziomami opieki, w tym przejście około 1.1 miliona pacjentów pod opiekę w systemie Podstawowej Opieki Fizjoterapeutycznej (POF).

Dowody naukowe

Interwencje stosowane w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej są bardzo liczne i zróżnicowane, w zależności od populacji chorych wymagających pomocy terapeutycznej. Skuteczność niektórych z nich jest dobrze udokumentowana, w innych przypadkach brak jest dowodów na korzyści z ich zastosowania,



a wskazania do ich stosowania wynikają z zebranych doświadczeń praktycznych. Szczegółowe informacje dotyczące wybranych interwencji i populacji zawarto w Raporcie Analitycznym.

Problem ekonomiczny

W przypadku realizacji scenariusza maksymalnego, proponowane zmiany wiązać się będą z dużym wzrostem wydatków płatnika publicznego. Ich dokładne oszacowanie nie jest możliwe ze względu na liczne ograniczenia dotyczące m.in. braku w pełni wiarygodnych danych dotyczących zapadalności na choroby kwalifikujące się do rehabilitacji ogólnoustrojowej, braku danych dotyczących kosztów administracyjnych związanych z nową organizacją procesu, kosztów związanych z przejściem dużej liczby chorych przez POF, a także kosztów zarządzania personelem. Obecnie w Polsce czynnych zawodowo jest około 2.5 tysiąca lekarzy specjalizacji rehabilitacyjnych, jednak około jedna trzecia osiągnęła już wiek emerytalny. Istotne ograniczenia dotyczą innych specjalistów.

Główne argumenty decyzji

Proponowany model jest zgodny z poprzednio akceptowanymi przez Radę zmianami w organizacji rehabilitacji leczniczej oraz koncepcją zmian w organizacji i funkcjonowaniu rehabilitacji leczniczej w systemie ochrony zdrowia w Polsce. Wyodrębnienie dobrze zdefiniowanych poziomów opieki i określenie kryteriów kwalifikacji do świadczeń a także oparcie technologii medycznych o profile interwencji stanowią element porządkujący system. Duża niepewność co do kosztów modyfikacji systemu oraz brak powszechnie dostępnej Podstawowej Opieki Fizjoterapeutycznej (obecnie w fazie pilotażu) uzasadnia wprowadzenie zmian organizacyjnych w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej w formie pilotażowej, zsynchronizowanej z programem pilotażowym POF, tak aby planowane przesunięcia pomiędzy poziomami opieki nie spowodowały wykluczenia części chorych z opieki rehabilitacyjnej. Program pilotażowy powinien pozwolić na ograniczenie niepewności dotyczącej kosztów wprowadzanych zmian, rozwiązań organizacyjnych oraz uzupełnienie niezbędnych zasobów ludzkich.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Niżankowski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: AOTMiT-WS.431.5.2019 „Zmiana technologii medycznych w zakresie rehabilitacji ogólnoustrojowej”. Data ukończenia: 11 lipca 2019 r. Wybrane propozycje stanowią element dokumentu „Koncepcji zmian organizacji i funkcjonowania rehabilitacji leczniczej w systemie ochrony zdrowia w Polsce”.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 216/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie substancji czynnej crisantaspasum we wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną crisantaspasum we wskazaniu pozarejestacyjnym: ICD-10 C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną crisantaspasum we wskazaniu pozarejestacyjnym: ICD-10 C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.

Uzasadnienie

Wymieniona substancja czynna była wielokrotnie negatywnie opiniowana przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie nie rekomendują finansowania ww. substancji czynnej. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na brak zastosowania klinicznego produktów leczniczych zawierających kryzantaspazę u chorych z chłoniakami nieziarnicznymi. Nie odnaleziono dowodów skuteczności klinicznej stosowania erwinia L-asparaginazy w grupie chorych z rozpoznaniem chłoniaków nieziarnicznych nieokreślonych.

Rekomendacje kliniczne:

Zgodnie z raportem z 2016 roku oraz wytycznymi klinicznymi w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego stosowane są schematy zgodne z terapią ostrej białaczki limfoblastycznej ALL. ALL jest wskazaniem zarejestrowanym i refundowanym w Polsce.



Amerykańskie wytyczne (NCCN 2019 National Comprehensive Cancer Network) precyzyjnie określają kryteria wstrzymania/wznowy stosowania L-asparaginazy oraz zamiany pegylowanej L-asparaginazy na kryzantaspazę. Kryzantaspazę rutynowo stosuje się w drugiej linii u pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje alergiczne lub anafilaksja po zastosowaniu pegylowanej L-asparaginazy. Dodatkowo wytyczne NCCN 2019 dotyczą populacji pediatrycznej.

Opracowanie EHA 2016 podaje, że u pacjentów przyjmujących natywną L-asparaginazę *E. coli* można zmienić preparat na pegylowaną L-asparaginazę *E. coli* lub kryzantaspazę, a u pacjentów przyjmujących pegylowaną L-asparaginazę *E. coli* na kryzantaspazę.

Wytyczne NCI (National Cancer Institute) 2016/2019 także wskazują, iż w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych na pegylowaną L-asparaginazę lub natywną *E.coli*, powinno się ją zamienić na kryzantaspazę.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej : Ze względu na małą liczbę chorych oraz brak badań randomizowanych, nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) w Polsce.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo:

Dwa najczęściej występujące działania niepożądane to: nadwrażliwość, w tym pokrzywka, gorączka, skurcz oskrzeli, bóle stawów, obrzęk krtani, niedociśnienie, inne reakcje alergiczne lub wstrząs anafilaktyczny; zaburzenia krzepnięcia wynikające z zaburzenia syntezy białek są drugą pod względem częstości występowania klasą reakcji niepożądanych.

Dowody naukowe:

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji dotyczącej stosowania substancji czynnej kryzantaspaza w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Wpływ na budżet płatnika publicznego:

Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m./fiolkę; 5 fiolek cena hurtowa brutto 15309,00 zł.

Zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m² podawana domięśniowo lub dożylnie trzy razy w tygodniu

(poniedziałek/środa/piątek) przez dwa tygodnie w ramach zastąpienia każdej dawki pegaspargazy lub każdego kursu leczenia asparaginazą co oznacza koszt szacunkowy 45927 zł na kurację na pacjenta.

Rada pozytywnie opiniuje propozycję objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną Erwinase (kryzantaspaza) we wskazaniach pozarejestacyjnych: ICD-10 C83.5 chłoniak limfoblastyczny (rozlany) w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami

w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia z chłoniakami T-komórkowymi i preB-komórkowymi, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli. ze względu na pozytywne rekomendacje kliniczne oraz stosowaną w Polsce praktykę kliniczną.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Niżankowski

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.434.24.2016 „Erwinase (kryzantaspaza) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: lipiec 2019 r..