



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.39.2019.LAn

Protokół nr 37/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 16 września 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

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

1. Anna Cieślik
2. Tomasz Młynarski
3. Michał Myśliwiec
4. Tomasz Pasierski
5. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
6. Janusz Szyndler
7. Dariusz Tereszowski-Kamiński
8. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku ORKAMBI (lumacaftorum + ivacaftorum) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku IMBRUVICA (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD-10: C83.8).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku AVASTIN (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku ZESSLY (Infliximabum) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2).
6. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Program profilaktyki zaburzeń depresyjnych wśród młodzieży w wieku 16-18 lat z terenu województwa lubelskiego na lata 2020-2025”,
 - 2) „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Rząśnia”.



7. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
8. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada podjęła decyzję o zmianie kolejności omawiania tematów. Ustalono, że jako pierwszy omówiony zostanie pkt 2., następnie pkt 6., pkt 3., pkt 4., pkt 5., pkt 7. i pkt 8 proponowanego porządku obrad.

Zmieniony porządek obrad:

2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku ORKAMBI (lumacaftorum + ivacaftorum) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.
3. Przygotowanie opinii o projektach programów polityki zdrowotnej jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Program profilaktyki zaburzeń depresyjnych wśród młodzieży w wieku 16-18 lat z terenu województwa lubelskiego na lata 2020-2025”,
 - 2) „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców Gminy Rząśnia”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku IMBRUVICA (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD-10: C83.8).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku AVASTIN (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały płatynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku ZESSLY (Infliximabum) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2).
7. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
8. Zakończenie posiedzenia.

Rada jednogłośnie (8 osób obecnych) zatwierdziła zmieniony porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował informacje o leku Orkambi w ramach programu lekowego dot. leczenia mukowiscydozy (wniosek refundacyjny).

W ramach wstępnej dyskusji głos zabrali Janusz Szyndler i Piotr Szymański, po czym Janusz Szyndler przedstawił propozycję stanowiska.

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

Rada kontynuowała dyskusję, w której udział brali: Michał Myśliwiec, Rafał Niżankowski i Tomasz Pasierski.

Rada wysłuchiwała opinii przedstawicieli pacjentów, którzy zostali dopuszczeni do wzięcia udziału w posiedzeniu. Odpowiadali oni także na pytania Rady.

Na posiedzenie przybył Jakub Pawlikowski, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

W wyniku dalszej dyskusji Rady, w której udział brali: Janusz Szyndler, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski, Jakub Pawlikowski i Michał Myśliwiec, sformułowano treść stanowiska, po czym

prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. 1) Analityk Agencji przedstawił informacje dot. programu polityki zdrowotnej woj. lubelskiego w zakresie profilaktyki zaburzeń depresyjnych wśród młodzieży, a propozycję opinii przedstawił Jakub Pawlikowski.

Głos w dyskusji zabrali: Piotr Szymański, Jakub Pawlikowski i Rafał Niżankowski, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 4 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

2) Analityk Agencji przedstawił informacje o programie polityki zdrowotnej gm. Rząśnia dot. grypy, a propozycję opinii przedstawił Tomasz Młynarski.

Wobec braku głosów odmiennych od propozycji opinii, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 4. Głos zabrał Tomasz Pasierski, po czym analityk Agencji przedstawił informacje dot. leku Imbruvica we wskazaniu dot. chłoniaka z małych limfocytów B (RDTL). We wstępnej dyskusji Rady udział brali: Janusz Szyndler, Piotr Szymański i Tomasz Pasierski.

Propozycję opinii przedstawił Tomasz Pasierski. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 5. Propozycję opinii dla leku Avastin we wskazaniu dot. neuroendokrynnego raka szyjki macicy (RDTL) przedstawił Michał Myśliwiec, a następnie analityk Agencji przedstawił informacje dot. ocenianego wniosku.

W wyniku dyskusji Rady, w której udział brali: Rafał Niżankowski, Piotr Szymański, Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler i Tomasz Młynarski, zmodyfikowano treść opinii.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (9 osób obecnych; Tomasz Pasierski nie brał udziału w głosowaniu, z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował dane dla leku Zessly we wskazaniu dot. autoimmunologicznego zapalenia wątroby (RDTL).

Głos zabrał Piotr Szymański, a propozycję opinii przedstawił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

W dyskusji i formułowaniu treści opinii udział brali: Piotr Szymański, Michał Myśliwiec i Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 7. Przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia w dniach 7 i 14 października br.

Ad 8. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 12:22.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 81/2019 z dnia 16 września 2019 roku

w sprawie oceny leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor)
w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy
lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 150+188 mg, 56, sasz., kod EAN: 00351167131800;*
- *Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 100+125 mg, 56, sasz., kod EAN: 00351167131701;*
- *Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., kod EAN: 00351167114902;*
- *Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., kod EAN: 00351167131909*

w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Orkambi (lumakaftor+iwakaftor), granulaty, 150+188 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131800; granulaty, 100+125 mg, 56, sasz., EAN: 00351167131701; tabletki powlekane, 200+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167114902; tabletki powlekane, 100+125 mg, 112, tabl., EAN: 00351167131909, w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.

Mukowiscydoza jest genetycznie uwarunkowaną chorobą, której objawy wywołane są mutacją genu kodującego białko CFTR. Mutacja jest przyczyną komórkowych zaburzeń transportu chloru i sodu. Skutkuje to zwiększeniem gęstości śluzu, między innymi w drogach oddechowych, co prowadzi



do upośledzenia klirensu śluzowo-rzęskowego i przewlekłych zakażeń. Mukowiscydozę zalicza się do kategorii chorób rzadkich. W Polsce żyje około 2400 chorych na mukowiscydozę. Obecnie w Polsce średni wiek osoby chorej na mukowiscydozę w chwili śmierci wynosi ok. 24 lata a najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa.

Dowody naukowe

Dowody na skuteczność kliniczną lumakaftoru z iwakaftorem (Orkambi, LUM+IWA) pochodzą przede wszystkim z wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy porównujących aktywną terapię z placebo w leczeniu chorych na mukowiscydozę w wieku 6-11 lat (Ratjen 2017), ≥ 12 roku życia (TRAFFIC i TRANSPORT) oraz jednego badania randomizowanego (PROGRESS) stanowiące fazę przedłużoną badań TRAFFIC i TRANSPORT. Dla populacji poniżej 6 roku życia dane kliniczne pochodzą z otwartych badań jednoramiennych.

W populacji w wieku 6-11 lat (Ratjen 2017), w okresie 24 tygodni trwania badania, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną pod względem jakości życia (kwestionariusz CFQ-R), wpływu na wartość BMI oraz zaostrzeń objawów płucnych. Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść leczenia w odniesieniu do zmian parametrów funkcji płuc: wartości LCI2.5 oraz bezwzględnej i względnej zmiany ppFEV1.

W populacji pacjentów ≥ 12 roku życia (TRAFFIC, TRANSPORT) wykazano, że stosowanie LUM+IWA w porównaniu z placebo nie ma istotnego wpływu na jakość życia (kwestionariusz CFQ-R). Stwierdzono natomiast statystycznie istotny wpływ leczenia na parametr ppFEV1. W obydwu badaniach odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmiana wartości ppFEV1 $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$, w grupie LUM+IWA. Wykazano ponadto pozytywny wpływ na ryzyko zaostrzeń objawów płucnych. Wyniki metaanalizy dały wyniki zbieżne z wynikami poszczególnych badań. Wpływ na wartość BMI był istotny w badaniu TRANSPORT i w metaanalizie badań, nie wykazano natomiast takiego efektu w badaniu TRAFFIC.

W badaniu PROGRESS stwierdzono, że przedłużona terapia LUM+IWA związana jest z poprawą jakości życia ocenianej w 72 tyg. w odniesieniu do wartości początkowej w obu badanych grupach (zarówno kontynuującej aktywne leczenie; grupa LUM+IWA \rightarrow LUM+IWA) jak i w grupie dotychczas otrzymującej placebo (grupa PLC \rightarrow LUM+IWA w badaniach TRAFFIC i TRANSPORT). Ocena przeprowadzona w 96 tyg. wykazała brak różnic pod względem jakości życia w grupie otrzymującej wcześniej placebo. Istotny statystycznie wzrost wartości ppFEV1 w 72 tyg. odnotowano jedynie w przypadku podgrupy (PLC \rightarrow

LUM+IWA). Jednakże wartość ppFEV1 oceniana w 96 tyg. nie była istotna statystycznie w żadnej z analizowanych podgrup. Roczny wskaźnik zaostrzeń objawów płucnych w czasie 96 tygodni badania był zbliżony w obu analizowanych podgrupach LUM+IWA → LUM+IWA oraz PLC → LUM+IWA.

Dane przedstawione dla populacji w wieku 2-5 lat (McNamara 2019) wykazały, że w czasie 24 tygodni badania odnotowano u chorych stosujących terapię LUM+IWA wzrost wartości ppFEV1 średnio o 0,5 punktu procentowego oraz spadek LCI_{2,5} średnio o 0,58 jednostki względem wartości początkowej. Zmiana była nieistotna statystycznie. Zarejestrowano natomiast istotny wzrost w stosunku do wartości początkowych masy ciała średnio o 1,4 kg, wzrost wartości BMI średnio o 0,27 kg/m² i zmianę wzrostu średnio o 3,6 cm. Zaostrzenia objawów płucnych odnotowano u 18 spośród 60 (30%) chorych. Jednakże fakt, że powyższe dane pochodzą z badania jednoramiennego, co biorąc pod uwagę wyniki badania Ratjen 2017 i uzyskane istotne wyniki dla aktywnie leczonej grupy, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, z jednoczesnym brakiem istotnych różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, powoduje, że należy traktować je z ostrożnością.

W badaniach jednoramiennych (Milla 2017 – populacja 6-11 lat, Jennings 2017 i Graeber 2018 – populacja powyżej 12 r. ż., Hubert 2017 - dorośli) oceniano wpływ lumakaftoru z iwakaftorem na parametry oddechowe. W badaniu Milla 2017 odnotowano istotną poprawę jakości życia, wzrost wartości ppFEV1, FEV1, FVC i FEV1/FVC, wzrost masy ciała i BMI. W badaniu Jennings 2017, trwającym maksymalnie 47 tyg., nie odnotowano istotnego wpływu na wartości ppFEV1 (wzrost o 0,11%). W badaniu Graeber 2018 natomiast odnotowano istotną statystycznie poprawę ppFEV1 o 2,27 punkty procentowe oraz zaobserwowano istotny wzrost BMI o 0,3 kg/m². W badaniu Hubert 2017 nie odnotowano istotnych zmian wartości ppFEV1 oraz BMI.

Rekomendacje kliniczne, zarówno polskie jak i zagraniczne (CFF 2013, CFF 2018, ECFS 2018, NICE 2017, NICE 2018, RBHT NHS 2017, KOMPAS 2017, PTM 2009), wskazują na krytyczne znaczenie wielodyscyplinarnego podejścia do leczenia mukowiscydozy, obejmującego profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a także leczenie chorób towarzyszących i powikłań. Nowsze wytyczne odnoszą się także do stosowania LUM+IWA jako opcji terapeutycznej w leczeniu mukowiscydozy.

Wytyczne kliniczne CFF 2018 rekomendują stosowanie LUM+IWA w chorych z homozygotyczną mutacją F508del. Rekomendacje, od warunkowej (6 -11 r.ż.) do silnej (>12 rż), mają poziomy dowód od bardzo niskiego do umiarkowanego. Nie wydano rekomendacji dla populacji w wieku 0-5 lat.

Europejskie Towarzystwo Mukowiscydozy (ECFS 2018) stwierdza, że LUM+IWA powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych z mutacjami 508del/508del, zwrócono jednak uwagę na fakt, terapia może powodować zaburzenia czynności wątroby. W przypadku obecności chorób wątroby dawkowanie tych leków może wymagać dostosowania.

Polskie wytyczne KOMPAS z 2017 r., które w dużej mierze odnoszą się do zaleceń ECFS, nie odnoszą się bezpośrednio do terapii LUM+IWA, jednakże wskazują, iż nowe metody terapii, tj. modulatory białka CFTR (do których można zaliczyć Orkambi), mogą stać się przełomowe i spowodować zmianę przebiegu choroby.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania LUM+IWA nie są zbieżne, co więcej odnoszą się do różnych grup wiekowych pacjentów z mukowiscydozą. Dla populacji pacjentów powyżej 6 rż. odnaleziono 1 negatywną (CADTH 2018), 2 pozytywne rekomendacje (IQWiG 2018, HAS 2018), w jednym przypadku wydanie rekomendacji dla populacji pomiędzy 6 a 11 rż. zostało odroczone (PBAC 2018). Z kolei dla pacjentów powyżej 12 rż. odnaleziono 3 negatywne (CADTH 2016, NICE 2016, SMC 2016) i 3 pozytywne rekomendacje (IQWiG 2016, HAS 2016, PBAC 2018). W przypadku rekomendacji negatywnych najczęściej zwracano uwagę na nieakceptowalnie wysokie koszty terapii oraz niepewność dotyczącą istotności klinicznej uzyskanej poprawy a także długoterminowego wpływu wnioskowanej terapii na czynność płuc, ryzyko zaostrzeń i przeżycie. W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na brak alternatywnego leczenia przyczynowego i potwierdzoną dodatkową korzyść u pacjentów z mukowiscydozą.

Analiza kliniczna wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. W badaniach klinicznych stwierdzono dwa zgony, oba podczas badania PROGRESS, w grupie kontynuującej przyjmowanie LUM+IWA. Przyczyną jednego zgonu była niewydolność oddechowa związana z infekcyjnym zaostrzeniem objawów płucnych, natomiast zgon u kolejnego chorego wystąpił z powodu wystąpienia zespołu zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego.

W populacji w wieku 6-11 lat ciężkie działania niepożądane występowały ze zbliżoną częstością zarówno w populacji leczonej jak i w grupach kontrolnych, natomiast w grupie powyżej 12 rż. ich częstość była niższa w grupie aktywnie leczonej. Spośród działań niepożądanych zakwalifikowanych jako ciężkie występowały zakażenia układu oddechowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zaparcia, a także wzrost aktywności aminotransferaz. W badaniu PROGRESS (obserwacja 96 tyg.) ciężkie działania niepożądane wystąpiło u około 50% pacjentów a najczęściej występującymi były: zaostrzenia objawów płucnych (ponad 30% pacjentów) oraz krwioplucie (około 3%). Częstość pozostałych działań niepożądanych nie przekraczała 2%.

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności. Stosowanie terapii lekiem Orkambi wraz z BSC, w miejsce jedynie BSC, wiąże się z [REDAKTOWANE]. Finansowanie ocenianej technologii w porównaniu z BSC jest [REDAKTOWANE]. Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej. [REDAKTOWANE].

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że finansowanie będzie się wiązało [REDAKTOWANE].

Główne argumenty decyzji

Orkambi (połączenie iwakaftoru z lumakaftorem) jest lekiem zarejestrowanym do leczenia mukowiscydozy. Dostępne dane kliniczne pochodzące z randomizowanych badań wskazują, że w obserwacji krótkoterminowej, lek może być użyteczny w leczeniu w zakresie parametrów wydolności układu oddechowego, ryzyka zaostrzeń objawów płucnych jak również wpływu na BMI. Niemniej w populacji 6-11 lat, poza istotnym wpływem na parametry płucne, nie wykazano istotnego wpływu leczenia, w porównaniu z placebo, na wartość BMI oraz ryzyko zaostrzeń objawów płucnych. W populacji powyżej 12 r.ż. wykazano, że lek pozytywnie wpływa na parametry płucne, ryzyko zaostrzeń objawów płucnych oraz na wartość BMI. W obu wymienionych grupach wiekowych nie wykazano istotnych zmian, w porównaniu z placebo, dotyczących wpływu na jakość życia. Nie jest znany długoterminowy wpływ leku na rokowanie u pacjentów z mukowiscydozą a dla populacji w wieku poniżej 12 lat maksymalny okres obserwacji wynosi 24 tygodnie. Ponadto brak jest badań porównawczych dla populacji pacjentów w wieku 2-5 lat (dostępne jest jedynie jedno badanie jednoramienne). Podsumowując, biorąc pod uwagę wymienione ograniczenia analizy klinicznej i [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne. Finansowanie niektórych najnowszych, wysokokosztowych technologii mogłoby być zasadne, pod warunkiem właściwego określenia mechanizmu dzielenia ryzyka i ceny, po wprowadzeniu zmian systemowych, zapewniających koordynowaną opiekę nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą, uwzględniającą także inne, bardziej podstawowe leki, zabiegi rehabilitacyjne i inne potrzeby pacjentów.

Rada uważa za konieczne opracowanie programu opieki koordynowanej nad dziećmi i dorosłymi z mukowiscydozą.

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.4331.36.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego: »Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)«”. Data ukończenia: 05.09.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Vertex Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 295/2019 z dnia 16 września 2019 roku
o projekcie programu „Program profilaktyki zaburzeń depresyjnych
wśród młodzieży w wieku 16-18 lat z terenu województwa
lubelskiego na lata 2020-2025”

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zaburzeń depresyjnych wśród młodzieży w wieku 16-18 lat z terenu województwa lubelskiego na lata 2020-2025”.

Uzasadnienie

Przedmiotem ponownej oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej zaplanowany do realizacji przez województwo lubelskie w zakresie wczesnego wykrywania depresji wśród młodzieży w wieku 16-18 lat. Działania obejmujące: edukację (dzieci, rodziców i nauczycieli), badanie przesiewowe w kierunku wykrycia depresji oraz konsultację specjalistyczną dla osób ze zwiększonym ryzykiem stwierdzonym na podstawie wyników badań przesiewowych, będą skierowane do ok. 6000 osób w ciągu 6 lat (ok. 1,6% populacji docelowej rocznie). Projekt wpisuje się w priorytet zdrowotny: „zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych” uwzględniony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469) oraz jest zbieżny z celem Narodowego Programu Zdrowia (NPZ) na lata 2016-2020 i Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2017-2022, jednak zdecydowanie wykracza poza ramy czasowe ww. programów oraz zawiera dodatkowe interwencje edukacyjne skierowane do nauczycieli/personelu szkolnego.

W projekcie poprawnie opisano epidemiologię i potrzeby zdrowotne na poziomie ogólnokrajowym i regionalnym, a koszty jednostkowe i ogólne nie budzą poważnych zastrzeżeń.

Wnioskodawca uwzględnił niektóre uwagi Prezesa AOTMiT do poprzedniego programu, jednak pozostałe zastrzeżenia, zwłaszcza dotyczące przeformułowania celów, mierników efektywności oraz wielkości populacji, są nadal aktualne. W szczególności program powinien uwzględniać głównie interwencje o charakterze profilaktycznym, a nie diagnostycznym.



Istnieją obawy dotyczące ryzyka stygmatyzacji osób z dodatnimi wynikami testów przesiewowych (Cuijpers 2006), dlatego należy szczególną uwagę poświęcić ochronie prywatności osób badanych i ich rodzin.

Główny cel jakim jest „zapobieganie epizodom depresyjnym...” wydaje się niemożliwy do zrealizowania przy tak zaplanowanym programie, bowiem główną interwencją są badania przesiewowe, a działania edukacyjne są zbyt krótkie (3h dydaktyczne), aby przełożyć się na wymierny efekt zdrowotny wśród opisywanej grupy osób. Niektóre cele szczegółowe są zbyt ogólnie sformułowane a zastosowane mierniki nieadekwatne. Szczególne zastrzeżenia budzi ocena poziomu wiedzy osób poddanych szkoleniu (nauczycieli, personelu szkolnego, rodziców/opiekunów prawnych) za pomocą wskaźników opartych na liczbie rozkolportowanych materiałów edukacyjno-informacyjnych.

Ocena efektywności programu nie została sformułowana w sposób właściwy, a niektóre wskaźniki powinny być wykorzystane w monitorowaniu a nie w ocenie efektywności programu.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.110.2019 „Program profilaktyki zaburzeń depresyjnych wśród młodzieży w wieku 16-18 lat z terenu województwa lubelskiego na lata 2020-2025” realizowany przez: Województwo lubelskie, Warszawa, maj 2019 oraz Aneksu „Programy zdrowotne z zakresu zdrowia psychicznego – wspólne podstawy oceny” luty 2015 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 296/2019 z dnia 16 września 2019 roku o projekcie programu „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców gminy Rzęśnia”

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie projekt programu polityki zdrowotnej „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców gminy Rzęśnia”, pod warunkiem uwzględnienia uwag zawartych w raporcie AOTMiT.

Uzasadnienie

Oceniany projekt programu wpisuje się w priorytet zdrowotny „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, wymieniony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

Program szczepień jest realizowany w Gminie Rzęśnia od 2007 r., obejmując corocznie grupę około 150 mieszkańców. W 2018 r. zaszczepionych zostało 108 osób powyżej 60. roku życia, czyli około 10 % tej grupy populacyjnej.

Wnioskodawca przedstawił opis problemu zdrowotnego, jakim jest grypa, będąca ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Grypę sezonową najczęściej wywołują wirusy typu A (podtypy H1N1 i H3N2, a w niektórych sezonach H2N2), w mniejszym stopniu wirusy grypy B. W świetle danych NIZP-PZH za 2018 r. w Polsce odnotowano ponad 5,2 mln przypadków zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę. W 2017 r. przeciwko grypie zaszczepiło się 490 tys. osób w wieku powyżej 65 r.ż. We wniosku przywołano krajowe i regionalne dane epidemiologiczne, nie odniesiono się jednak do danych lokalnych.

Szczepienia ochronne stanowią podstawową metodę profilaktyki przeciw grypie. Znajdują się one w grupie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia. Na liście leków refundowanych znajduje się szczepionka czterowalentna, z odpłatnością dla pacjenta w wieku 65 lub więcej, na poziomie 50 % (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 22,88 zł).

Wirusy grypy A charakteryzuje duża zmienność antygenowa, która powoduje ryzyko zachorowania każdego roku i konieczność corocznej aktualizacji składu



szczepionek. Najlepiej przeprowadzać szczepienie na początku sezonu epidemicznego, tj. w okresie od września do połowy listopada. Wskazane jest ponadto prowadzenie kampanii informacyjno-edukacyjnej, której celem powinno być przede wszystkim uzyskanie założonego odetka osób, które w danym sezonie epidemicznym zaszczepiły się przeciwko grypie.

Głównym założeniem opiniowanego programu jest „zwiększenie odporności osobniczej na zakażenia wirusem grypy w roku 2019 u co najmniej 15% mieszkańców Gminy Rzęśnia w grupie osób 60 lat i więcej”. Jego realizację zaplanowano na 2019 r. Realizatorem świadczeń będzie wybrany w drodze konkursu ofert podmiot leczniczy, zobowiązany spełnić obowiązujące warunki prawne wykonywania szczepień ochronnych. Koordynacją programu zajmie się Urząd Gminy.

W ramach programu planowane jest przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej. W ramach tego informacje o szczepieniu zostaną zamieszczone na tablicy ogłoszeń i stronie internetowej Urzędu Gminy. Dystrybuowane będą też plakaty i ulotki bazujące na materiałach udostępnianych nieodpłatnie na stronach internetowych poświęconych profilaktyce grypy. Działania edukacyjne będą też prowadzone przez lekarza podczas badania kwalifikacyjnego. Przewidziano nadto skorzystanie przez personel medyczny (lekarzy i pielęgniarki POZ) ze szkolenia e-learningowego na temat grypy, jej powikłań oraz profilaktyki.

Programem szczepień przeciwko wirusowi grypy ma zostać objętych około 175 zameldowanych na terenie gminy osób w wieku 60 lat i więcej, co stanowi około 16 % populacji docelowej (liczącej 1078 osób). Zgodnie z wytycznymi WHO efekt populacyjny w przypadku szczepień przeciw grypie zostaje osiągnięty przy 75% wyszczepialności. Do takiego poziomu należy dążyć w grupach ryzyka, w tym w populacjach osób starszych.

Objęcie szczepieniami osób z grupy docelowej mieści się w przedziale wiekowym zalecanym w wytycznych (ACIP 2016, KLR 2016, STIKO 2016). Zgodnie z PSO na 2019 r. szczepienia te zaleca się m.in. osobom w wieku powyżej 55 lat.

Szczepionki mają zostać wybrane przez realizatora programu spośród zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu na terenie Polski w sezonie 2019/2020. Przed szczepieniem prowadzone będzie badanie lekarskie w celu stwierdzenia braku przeciwwskazań do jego wykonania.

Planowane koszty całkowite programu wynoszą 16.852 zł (8,6 % tej kwoty zostanie przeznaczona na akcję informacyjno-edukacyjną oraz monitorowanie i ewaluację). Koszt jednostkowy oszacowano na poziomie 88 zł (33 zł zakup szczepionki, 45 zł badanie lekarskie, 10 zł podanie szczepionki). Źródło finansowania stanowi budżet gminy.

Gmina Rzęśnia przedstawiła już do zaopiniowania program pod tym samym tytułem, jednak otrzymał on negatywną opinię Rady Przejrzystości (w dniu 03.06.2019 r.) i Prezesa AOTMiT (w dniu 13.06.2019). Obecny projekt uwzględnia wiele uwag wskazanych w opinii Prezesa AOTMiT, w tym zwłaszcza zmieniona została populacja docelowa – z ogólnej populacji mieszkańców gminy na populację osób starszych.

Należy zwrócić uwagę, w ślad za raportem AOTMiT, że pierwszy cel szczegółowy programu nie odnosi się do efektu zdrowotnego. W przypadku celu drugiego nie podano uzasadnienia dla przyjętej wartości docelowej. Z kolei pomiar stopnia realizacji celu trzeciego nie będzie możliwy, gdyż nie zaplanowano wykorzystania żadnego narzędzia, które umożliwiłoby obiektywne sprawdzenie wzrostu wiedzy personelu medycznego. Większość przyjętych wskaźników (1, 2, 3, 6, 7) nie spełnia funkcji mierników efektywności. Mogą być one natomiast wykorzystane podczas monitorowania. Wskaźnik nr 5 nie odnosi się bezpośrednio do celów programu, choć informacje dotyczące powikłań pogrypowych mogą zostać wykorzystane podczas ewaluacji.

Rada Przejrzystości wskazuje dodatkowo, że projekt nie zawiera szczegółowych informacji odnoszących się do grupy docelowej obejmującej personel medyczny, do której również skierowane mają zostać działania edukacyjne. Nie przewidziano także konkretnych zasad realizacji zadeklarowanej w projekcie reguły, w świetle której „ze względu na ograniczone środki finansowe pierwszeństwo w udzielaniu świadczenia będą mieć osoby niepełnosprawne, przewlekle chore w szczególności na niewydolność układu oddechowego, astmę, chorobę wieńcową, choroby metaboliczne i neurologiczne oraz osoby w stanach obniżonej odporności”.

Rada zwraca ponadto uwagę, że realizację programu zaplanowano wyłącznie na 2019 r. Tymczasem po zaopiniowaniu programu przez Prezesa AOTMiT, a przed rozpoczęciem jego realizacji, konieczne będzie jeszcze podjęcie stosownej uchwały przez Radę Gminy, przeprowadzenie konkursu ofert oraz zawarcie umowy z realizatorem, a następnie wybranie szczepionki i jej zakup. Realne jest więc zagrożenie, że nie wszystkie zakładane interwencje zostaną przeprowadzone do końca bieżącego roku. Program powinien zatem zakładać możliwość jego wydłużenia, w razie takiej potrzeby.

Podkreślenia wymaga wreszcie, że dla osiągnięcia trwałości efektów zdrowotnych w programach polityki zdrowotnej należy rozpatrywać przede wszystkim działania długofalowe. Zgodnie z opiniami ekspertów programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie powinny być prowadzone w sposób cykliczny w każdym sezonie epidemicznym, aby uzyskać odporność populacyjną. Trwałość efektów zdrowotnych może też wzmacniać zwiększenie akceptacji społecznej poprzez pozytywne doświadczenia osób zaszczepionych.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.117.2019 „Program szczepień profilaktycznych przeciwko grypie dla mieszkańców gminy Rzęśnia” realizowany przez: Gminę Rzęśnia, Warszawa, wrzesień 2019 oraz Aneksu „Programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny” z lipca 2018 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 297/2019 z dnia 16 września 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica, (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Chłoniak z małych limfocytów B (ang. small lymphocytic lymphoma, SLL) i przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL) stanowią dwie postaci jednej jednostki chorobowej, przy czym chłoniak jest dużo rzadszy niż białaczka.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ibrutynib (Imbruvica) - inhibitor kinazy Brutona - stanowił terapię przełomową w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka i przewlekłej białaczki limfocytowej.

Bezpieczeństwo stosowania

Terapia ibrutynibem posiada swoje działania niepożądane, jakim jest migotanie przedsionków (u 5-10% chorych), powikłania krwotoczne, zakażenia i bóle stawowe. Powikłania te mogą tłumaczyć dużą częstość odstawiania terapii ibrutynibem (51% w badaniu randomizowanym, 41% w rejestrze). W odległej obserwacji w badaniu RESONATE powikłania te nie zwiększały się wraz z upływem czasu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie oceniającym pozytywnie oceniła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii ibrutynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Także w opinii eksperta korzyści zdrowotne są większe od ryzyka stosowania leku.



Konkurencyjność cenowa

Koszty terapii z zastosowaniem komparatorów - idelalizybu lub wenetoklaksu są najprawdopodobniej [REDACTED].

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

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego Rada ocenia na umiarkowany.

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

Idelalizyb z rytuksymabem lub ofatumumabem, lub wenetoklaks z rytuksymabem.

Główne argumenty decyzji

Produkt leczniczy Imbruvica był już oceniany w Agencji. W opinii nr 133/2019 z dnia 20 maja 2019 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p, pod warunkiem zastosowania terapii wyłącznie u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Ibrutynib jest lekiem skutecznym w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej i w tym wskazaniu jest finansowany ze środków publicznych. W praktyce można założyć, że chłoniak z małych limfocytów B i przewlekła białaczka limfocytowa stanowią jedną jednostkę chorobową. Finansowanie leku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest więc zasadne.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.73.2019 „Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: Nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 11 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o oraz Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o oraz Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o oraz Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 298/2019 z dnia 16 września 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały płatynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 25 mg/ml, we wskazaniu: rozsiały płatynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Neuroendokryny rak szyjki macicy występuje niezwykle rzadko (poniżej 2% raków szyjki macicy) i rakuje znacznie gorzej niż rak płaskonabłonkowy. Średnie przeżycie pacjentek z neuroendokrynym rakiem szyjki macicy wynosi 22-25 miesięcy, zaś 5-letnie przeżycia kobiet z późnymi stadiami choroby (II - IV) wynoszą 0-7%. Optymalny schemat leczenia drobnokomórkowego raka szyjki macicy (najczęstszy nowotwór neuroendokryny szyjki macicy) nie został określony; najczęściej stosuje się chemioterapię paliatywną.

Wniosek dotyczy stosowania bewacyzumabu, stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem oraz topotekanem (TPB) u pacjentki z rozsiałym płatynoopornym neuroendokrynym rakiem szyjki macicy. W 2016 r. Prezes Agencji, pomimo pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości, wydał negatywną rekomendację odnośnie do refundacji bewacyzumabu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”. Obecnie w Polsce realizowany jest program lekowy MZ pt. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”, dotyczący I linii leczenia schematem bevacyczumab + karboplatyna + paklitaksel.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań klinicznych dla bewacyzumabu, stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem oraz topotekanem (TPB) w populacji pacjentek z rozsiałym płatynoopornym neuroendokrynym rakiem szyjki macicy.



Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie obserwacyjne (Frumovitz 2016), obejmujące 13 pacjentek przyjmujących terapię TPB i 21 kobiet otrzymujących terapię inną niż TPB (non-TPB). Rodzaj terapii w grupie kontrolnej zależał od decyzji lekarza. Do najczęściej stosowanych schematów należała terapia karboplatyną + paklitakselem (14%), karboplatyną w monoterapii (14%) oraz paklitakselem w monoterapii (14%). Z uwagi na liczne różnice w charakterystyce populacji biorącej udział w badaniu Frumovitz 2016 oraz populacji docelowej, stopień w jakim można odnieść wyniki ww. badania do rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest bardzo ograniczony. Terapia stosowana w grupie kontrolnej nie odpowiada komparatorowi obranemu w analizie (brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej).

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie TPB wyniosła 9,7 mies. (95% CI: 7,8; nie osiągnięto) vs 9,4 mies. (95% CI: 6,9; 10,9). Ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie badanej było o 79% mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,21, 95% CI: 0,09; 0,54, p=0,001). Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,8 mies. (95% CI: 4,5; 21,8), natomiast w grupie kontrolnej – 4,0 mies. (95% CI: 2,5; 5,7). Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniono jedynie w grupie badanej (TPB). W publikacji nie określono zastosowanych kryteriów, nie podano również kiedy dokonywano oceny odpowiedzi. Trzy pacjentki (23%) uzyskały odpowiedź całkowitą. Odsetek pacjentek, które osiągnęły całkowitą odpowiedź w zakresie zmian w klatce piersiowej, brzuchu i miednicy z jednoczesnym stwierdzeniem przerzutów do mózgu wyniósł 15%. Odpowiedź częściową uzyskało 23% pacjentek, natomiast odpowiedź w postaci stabilnej choroby osiągnęło 15% pacjentek.

Wnioskowane leczenie jest zgodne z ChPL Avastin. Podstawą rejestracji bewacyzumabu we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem są wyniki badania GOG 240. Badanie to dotyczyło chorych z nawrotowym, przetrwałym lub przerzutowym płaskonabłonkowym, gruczołowo-płaskonabłonkowym lub gruczołowym rakiem szyjki macicy, czyli typami histologicznymi raka szyjki macicy traktowanymi przez wytyczne odrębnie względem nowotworu neuroendokrynnego. Do badania nie włączano chorych, u których uprzednio zastosowano samodzielną chemioterapię (bez radioterapii), tymczasem zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ niniejsze opracowanie dotyczy takich chorych. Populacja w badaniu GOG 240 nie została również zdefiniowana pod względem platynoooporności. Dodatkowo, pacjenci w zaawansowanym stadium choroby stanowili <20% badanej grupy. W związku z powyższym, badanie rejestracyjne leku Avastin w raku szyjki macicy odbiega pod względem

wskazania od aktualnie ocenianego, dlatego nie może stanowić źródła informacji w tym temacie.

Bezpieczeństwo stosowania

W publikacji Frumovitz 2016 nie przedstawiono szczegółowych informacji dot. oceny bezpieczeństwa. Wskazano natomiast, że w przypadku jednej pacjentki konieczne było przerwanie leczenia ocenianym schematem, spowodowane toksycznością terapii. Nie stwierdzono innych działań niepożądanych niż raportowane w badaniu rejestracyjnym leku Avastin. Na podstawie danych z ChPL, do działań niepożądanych Avastinu, występujących bardzo często ($\geq 1/10$), należą m.in.: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyszartria, ból głowy i zaburzenie smaku. Dodatkowo, na stronie URPL są 2 komunikaty o możliwości występowania martwicy kości szczęki/żuchwy, w większości u pacjentów przyjmujących równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniany, oraz o przypadkach martwiczego zapalenia powięzi (niektórych zakończonych zgonem). Ponadto, na stronie EMA zidentyfikowano komunikaty bezpieczeństwa, dotyczące występowania: rozwarstwienia tętnic i tętniaków, szoku anafilaktycznego, drgawek toniczno-klonicznych oraz zawału śledziony. Komunikaty FDA wskazują na możliwość występowania: przetok w ścianie żołądka lub jelita, spowolnienia gojenia się ran, a także ciężkich, zagrażających życiu pacjentów, krwawień.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Brak jest danych do oszacowania takiej relacji.

Konkurencyjność cenowa

Nie ma porównawczych danych, ale lek jest znacznie droższy niż chemioterapia i terapia paliatywna.

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

Na podstawie uzyskanych opinii eksperckich określono, że liczebność populacji docelowej wyniesie 10 – 50 pacjentek. Koszt refundacji 1 cyklu terapii skojarzonej bewacyzumabem z topotekanem i paklitakselem u pojedynczej pacjentki przyjęto w wysokości 15 111 PLN, zgodnie z ceną leku Avastin wg Obwieszczenia MZ, gdzie koszt bewacyzumabu wynosi 14 765 PLN.

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

Alternatywnym leczeniem jest chemioterapia paliatywna, bez stosowania karboplatyny.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.74.2019 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały płatynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Data ukończenia: 10 września 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 299/2019 z dnia 16 września 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Zessly (infliksimumab) we wskazaniu:
autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10 K73.2)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zessly (infliksimumab), proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg, we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10 K73.2).

Uzasadnienie

Produkty lecznicze zawierające infliksimumab nie były oceniane przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH, ang. autoimmune hepatitis) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo- zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, związanym ze zwiększonym stężeniem gamma-globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych. U 30% chorych, pomimo właściwego leczenia i uzyskania remisji biochemicznej, rozwija się marskość wątroby. Odsetek przeżyć 10-letnich wśród właściwie leczonych chorych (także z marskością) wynosi nieco ponad 80%, a 20 lat od rozpoznania przeżywa <50% chorych.

Wniosek dotyczy 21-letniego chorego, który otrzymał wcześniej następujące; leczenie: prednizon + metyloprednizolon w pierwszej linii; mykofenolan mofetilu w drugiej linii oraz cyklosporynę + takrolimus w trzeciej linii leczenia. Zgodnie z informacjami zawartymi we wniosku, planowane są dwa roczne cykle leczenia infliksimumabem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dowody potwierdzające skuteczność infliksimumabu w tym wskazaniu są bardzo ograniczone i pochodzą z opisów serii przypadków. W badaniu Weile-normann 2013 wszyscy pacjenci wykazali znaczący spadek aktywności aminotransferazy po trzeciej infuzji infliksimumabem: średni poziom AST (aminotransferazy



asparaginianowej) w surowicy przed pierwszym podaniem infliksymabu wynosił 475 U/l (jednostek na litr) \pm 466 i spadł do 43 U/l \pm 32 podczas leczenia. Średni poziom ALT (aminotransferazy alaninowej) przed leczeniem infliksymabem utrzymywał się na poziomie 609 U/l \pm 831 i spadł do 53 U/l \pm 50 po trzecim wlewie. U 5 pacjentów wykonano biopsje wątroby, które wykazały zmniejszenie stanu zapalnego, wyrażonego jako zmodyfikowany wskaźnik aktywności histologicznej (mHAI). Leczenie interwałowe infliksymabem przez ponad 10 lat u jednego pacjenta i przez ponad trzy lata u innego pacjenta doprowadziło do remisji choroby.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Weile-normann 2013 podanie infliksymabu było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów, jednak u jednego pacjenta rozwinęła się reakcja alergiczna. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu to poza tym m.in.: powtarzające się epizody infekcji dróg moczowych, nawracająca postać półpaśca, opryszczkowe zapalenie spojówek, wymagające hospitalizacji zapalenie płuc, oraz nawracająca opryszczka wargowa. U jednego chorego obserwowano zaostrzenie zapalenia wątroby.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Zessly nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu – brak jest wystarczających danych aby ocenić relację korzyści do ryzyka stosowania leku.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt rocznego cyklu (80 fiolek à 100 mg) terapii lekiem Zessly wyniesie [REDAKTOWANE] brutto. Na podstawie wnioskowanego dawkowania infliksimabu można przypuszczać, że koszt oszacowany we wniosku dotyczy jednak dwóch lata leczenia. (Inne leki zawierające infliksimab to Flixabi, Inflectra, Remicade i Remsima. Koszt opakowania 100 mg na podstawie danych DGL NFZ1 wynosi od 706,28 do 996,15 zł. Koszt fiołki Zessly à 100 mg wg wniosku wynosi [REDAKTOWANE] (brak informacji na temat ceny Zessly wg DGL NFZ).

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

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie wielkości wnioskowanej populacji. Rada zwraca uwagę, że w przypadku powodzenia zastosowanej terapii i uzyskania remisji choroby, wnioskodawca musi się liczyć z koniecznością poniesienia kosztów długotrwałego, wykraczającego poza wnioskowany horyzont czasowy, leczenia podtrzymującego.

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

Komparatorami dla wnioskowanej terapii są sirolimus lub rytuksymab. Chory był już wcześniej leczony takrolimusem.

Główne argumenty decyzji

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione argumenty, [REDAKTOWANE] z alternatywnymi technologiami medycznymi koszt omawianej technologii lekowej oraz udowodnioną skuteczność kliniczną, Rada pozytywnie opiniuje zasadność finansowania leku Zessly (infliksymabu) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.75.2019 „Zessly (infliksymab) we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2)”. Data ukończenia: 11 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sandoz Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sandoz 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: (Sandoz Polska sp. z o.o.).