



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.42.2019.MKZ

Protokół nr 40/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 7 października 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:06.

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

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Dorota Kilańska
4. Jakub Pawlikowski
5. Rafał Suwiński
6. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
7. Janusz Szyndler
8. Dariusz Tereszowski-Kamiński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ketosteril (preparat złożony) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD10: N18)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) - rozszew do ośrodkowego układu nerwowego.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7).
5. Przygotowanie opinii w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Vimpat (lakoamid), syrop, 10 mg/ml, butelka 200 ml, EAN 5909990935505 we wskazaniach:
 - terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych,
 - (wskazanie pozarejestacyjne) terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej



trzech prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych.

6. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną arsenicum trioxidum we wskazaniu C92.4 ostra białaczka promielocytowa w przypadku: pacjentów poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa.
7. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
8. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował informacje z raportu o leku Ketosteril (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia pacjentów z chorobami nerek.

W trakcie prezentacji analitycznej na posiedzenie przybyli Artur Zaczyński i Tomasz Pasierski, którzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Dariusz Tereszowski-Kamiński.

Głos zabrał Piotr Szymański, po czym Rada wysłuchiwała dopuszczonego do udziału w posiedzeniu eksperta, który odpowiadał także na pytania Rady.

W dyskusji udział wzięli Piotr Szymański oraz Janusz Szyndler, po czym Prowadzący zarządził głosowanie w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 4 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła warunkowo pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji streścił raport dot. leku Tagrisso (RDTL) we wskazaniu dotyczącym raka gruczołowego płuc, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

Wobec braku głosów odmiennych od propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła warunkowo pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu dot. leku Imbruvica (RDTL) we wskazaniu dot. chłoniaka z komórek płaszczka, a propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku głosów odmiennych od propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji przedstawił podsumowanie raportu ws. utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Vimpat, a propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji Rady głos zabrali Rafał Suwiński i Janusz Szyndler, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Propozycję opinii ws. kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną arsenicum trioxidum we wskazaniu dot. ostrej białaczki promielocytowej przedstawiła Anna Cieślik.

Wobec braku głosów odmiennych od propozycji opinii, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłównie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Nie przeprowadzono losowania składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.

Ad 8. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 11:46.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 86/2019 z dnia 7 października 2019 roku
w sprawie oceny leku Ketosteril (preparat złożony) w ramach
programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek
ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (preparat złożony Wapnia (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog DL-izoleucyny), Wapnia 4-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog leucyny), Wapnia 2-okso-3-fenylopropionian (α -ketoanalog fenyloalaniny), Wapnia 3-metylo-2-oksomaślan (α -ketoanalog waliny), Wapnia (R,S)-2-hydroksy-4-metylotiomaślan (α -hydroksyanalog DL-metioniny), L-lizyny octan (L-lizyna), L-treonina, L-tryptofan, L-histydyna, L-tyrozyna), tabletki powlekane, 630 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990338511, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i uważa za właściwe dalsze, znaczące obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmu capingowego, polegającego na określeniu rocznego pułapu wydatków płatnika publicznego odpowiadającego populacji ograniczonej do pacjentów przestrzegających diety i pokrycia kosztów refundacji preparatu powyżej wartości progowej przez Wnioskodawcę.

Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego, uznając za warunek niezbędny zmianę warunków włączenia do programu tak, aby odpowiadały one zapisom w ChPL dotyczącym poziomu eGFR (<25 ml/min) - leczenie ketoanalogami powinno być zatem stosowane u wybranych, przestrzegających diety chorych, w stadium 3b, 4 i 5 przewlekłej choroby nerek (PChN). Rada akceptuje usunięcie kryterium wyłączenia pkt 4. ppkt 3.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przewlekła choroba nerek (PChN; ICD-10 N18 Przewlekła niewydolność nerek) to utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, mające znaczenie dla zdrowia. W celu określenia zaawansowania PChN stosuje się kryteria wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz wielkości



albuminurii. Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy. W publikacji Renke 2018 wskazano, że w Polsce na PChN może cierpieć ponad 4 mln osób (10% populacji). Celem postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek jest ograniczenie procesu uszkodzenia nerek oraz wydłużenie i poprawa jakości życia.

Ketosteril podaje się w terapii żywieniowej, w przewlekłej chorobie nerek. Ketosteril jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych). Stosowany jest zwykle u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min.

W stanowisku nr 116/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r. Rada uznała za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Ketosteril. Również rekomendacja Prezesa AOTMiT (69/2015) z 4 września 2015 roku miała charakter negatywny.

Dowody naukowe

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył m.in. randomizowane badania, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania leku Ketosteril w skojarzeniu z dietą bardzo niskobiałkową, (VLPD, ang. very low protein diet). W badaniach tych wykazano przewagę VLPD+KA nad grupą kontrolną (LPD) w zakresie ryzyka wystąpienia pogorszenia funkcji nerek i/lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia konieczności rozpoczęcia RRT (ang. renal replacement therapy) terapia nerkozastępcza.

Wszystkie badania były badaniami randomizowanymi przeprowadzonymi metodą otwartą. Ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy ryzyko popełnienia błędu systematycznego w ww. badaniach było wysokie. Nie oceniono przeżycia całkowitego oraz jakości życia zależnej od zdrowia.

Z zapisów ChPL wynika, że lek Ketosteril jest zalecany do stosowania u pacjentów z eGFR<25 ml/min, co oznacza, że leczenie ketoanalogami powinno być stosowane w stadium 4 i 5 PChN, tymczasem program lekowy przewiduje możliwość stosowania Ketosterilu u chorych w 3 stadium PChN. Według opinii ekspertów w stadium 3. PChN pacjenci nie wymagają tak restrykcyjnych ograniczeń diety, a utrzymywanie bardzo długo restrykcyjnej diety przy dość dobrej czynności nerek może prowadzić do wyniszczenia białkowo-energetycznego. Konsultant krajowy wskazał na zasadność stosowania Ketosterilu u maksymalnie ok. 1 500 chorych rocznie w Polsce.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy stosowanie leku Ketosteril w skojarzeniu z dietą VLPD jest technologią [redacted] względem diety LPD w populacji chorych z PChN w stadium III-V i [redacted]

[REDAKOWANE]. Ograniczeniem przedłożonej AE (analiza ekonomiczna), jest wykorzystanie danych dot. charakterystyki i skuteczności ocenianych interwencji dla populacji w stadium IV-V PChN i przełożenie wniosków na szerszą populację, tj. chorych w stadium III-V, a także niska jakość badania, którego wyniki stanowią podstawę modelu. Wątpliwości dotyczą również przyjętej długości horyzontu czasowego analizy oraz sposobu rozliczania kosztów konsultacji wynikających z zapisów programu lekowego. Zmiana tych parametrów powoduje [REDAKOWANE].

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla całej wnioskowanej populacji wykazały, że można spodziewać się [REDAKOWANE]. Zgodnie z przyjętym modelem [REDAKOWANE].

Modelowanie oszczędności obarczone jest jednak bardzo dużym marginesem niepewności, ze względu na niskiej jakości dowody naukowe, na których się opiera oraz inne elementy modelowania, np. przyjęty horyzont czasowy. Jednocześnie, w tym samym modelu, koszty refundacji wnioskowanego leku w drugim roku stosowania istotnie [REDAKOWANE]. Ryzyko można ograniczyć poprzez wskazanie progu finansowania dla populacji określonej przez konsultanta krajowego (maksymalnie ok. 1 500 osób rocznie).

Główne argumenty decyzji

Pomimo, że dowody naukowe na skuteczność preparatu Ketosteril są bardzo ograniczone, Rada uważa, że lek może znaleźć zastosowanie u wybranych chorych z PChN. Kryteria włączenia do programu lekowego powinny jednak odpowiadać zapisom zawartym w ChPL. Ponieważ obciążenie budżetu związane ze stosowaniem produktu Ketosteril może być bardzo duże, a modelowanie farmako-ekonomiczne jest obarczone bardzo dużym marginesem niepewności, między innymi ze względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, Rada uważa, że mechanizm RSS powinien być silny i uwzględniać powyższe ryzyka oraz znaczne ograniczenie populacji włączonej do programu.

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.4331.14.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril (preparat podstawowych aminokwasów i ich α -keto- i α -hydroksy-analogów) we wskazaniu: »Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)«”. Data ukończenia: 26 września 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Fresenius Kabi Deutschland GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Fresenius Kabi Deutschland GmbH 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: Fresenius Kabi Deutschland GmbH.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 318/2019 z dnia 7 października 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca
(ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib), tabletki à 80 mg, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem indywidualnego zastosowania w opisanej we wniosku nietypowej sytuacji klinicznej, w której postępowanie terapeutyczne było niestandardowe, z uwagi na zmianę rozpoznania histopatologicznego w trakcie leczenia pacjentki/pacjenta.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy chorego na raka gruczołowego płuca z rozsiewem do mózgu. W załączniku do zlecenia Ministra Zdrowia zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta, z których wynika, że u chorego, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia obecna jest w komórkach guza mutacja T790M, chory przebył chemioterapię cisplatyna + winorelbina, chemioterapię docetakselem, leczony był (we własnym zakresie) afatynibem. Według załącznika do zlecenia u chorego brak jest możliwości zastosowania ozymertynibu w ramach programu lekowego ze względu na przerzuty do OUN. Według opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuca: „Opinia dotyczy zasadności finansowania Tagrisso w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dodatkowe informacje dotyczące tego wskazania sugerują indywidualną, nietypową sytuację w której postępowanie było niestandardowe z uwagi na zmianę rozpoznania histopatologicznego w trakcie leczenia pacjentki/pacjenta”. Zdaniem ekspertów, niezależnie od rozważań dotyczących zasadności zastosowania ozymertynibu, w takiej sytuacji należy rozważyć też zastosowanie radioterapii mózgowia. Nieleczona choroba



prowadzi do progresji zmian przerzutowych w mózgowiu, a w konsekwencji do śmierci chorego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono 1 badanie RCT oraz kilka badań o niższej jakości dotyczących omawianego zagadnienia. W badaniu, w którym ozymertynib stosowano w drugiej linii leczenia (po inhibitorach kinazy tyrozynowej EGFR) uogólnionego raka płuca z mutacją EGFR i mutacją oporności T790M mediana PFS wyniosła 11,7 miesiąca w ramieniu z ozymertynibem, a w ramieniu z chemioterapią dwulekową zawierającą związki platyny 5,6 miesiąca. Odsetek badanych z przerzutami do OUN, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie, w ocenie zaślepionej, niezależnej centralnej komisji wyniósł 70% w grupie OZM i 31% w ramieniu kontrolnym. Wyniki tego badania, podobnie jak wyniki innych odnalezionych badań, wskazują na wysoką skuteczność stosowania ozymertynibu u chorych z mutacją EGFR i mutacją oporności T790M.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem ozymertynibu należą zmiany skórne, wysypka, zanokcica. Odnotowywane są też biegunki, zaburzenia czynności wątroby, nudności, zmniejszenie apetytu oraz wzrost ALT/AST trombocytopenia i neutropenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano nier refundowanej alternatywnej technologii lekowej możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

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

Koszt miesięcznej terapii ozymertynibem jest wysoki. Lek finansowany jest obecnie w ramach programu lekowego dedykowanego drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją T790M w genie EGFR. Chora/chory opisany we wniosku nie spełniał kryteriów włączenia do programu lekowego, gdyż (jak się wydaje) z powodu zmiany rozpoznania histopatologicznego w trakcie leczenia przebył trzy linie leczenia. Program nie wyklucza możliwości włączenia do leczenia ozymertynibem chorych z przerzutami do mózgu. Zgodnie z zapisami programu warunkiem włączenia jest jednak wcześniejsze leczenie miejscowe (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu

ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. Zdaniem ekspertów, opisana we wniosku sytuacja jest wyjątkowa, w związku z tym nie można tej sytuacji uogólnić na większą grupę chorych.

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

Wytyczne kliniczne i opinie ekspertów wymieniają w analogicznych sytuacjach klinicznych radioterapię mózgowia, radiochirurgię stereotaktyczną, resekcję chirurgiczną oraz ozymertynib. W ramach dodatkowych informacji o pacjencie załączonych do wniosku Ministra Zdrowia nie podano, czy został on poddany radioterapii/radioterapii stereotaktycznej. Tym samym, zdaniem Rady, należy w omawianym przypadku rozważyć jej zastosowanie przed włączeniem ozymertynibu.

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 późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.76.2019 „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego”.
Data ukończenia: 02.10.2019.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 319/2019 z dnia 7 października 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde, 140 mg, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rada rozpatruje wniosek dotyczący wskazania: chłoniak z komórek płaszczka, który w zleceniu oznaczono kodem ICD-10: C85.7 (Inne określone postaci chłoniaka nieziarniczego - złośliwa: siatkowico-śródbłonkowica, siatkowica, mikroglioma).

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt leczniczy Imbruvica ma status leku sierocego. Zgodnie z ChPL jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Wyniki badań wskazują na wydłużenie mediany czasu do progresji (ang. progression free survival, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS). Wyniki 3-letniej obserwacji badania RAY, w którym porównano efektywność ibrutinibu z temsyrolimusem wskazują, że mediana PFS była istotnie statystycznie dłuższa o ponad 9 miesięcy u pacjentów przyjmujących ibrutinib, zaś całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) był wysoki i zgodny z wynikami analizy pierwotnej. Brak jest danych dotyczących bezpośredniego porównania ibrutinibu z lenalidomidem.



W Opinii nr 70/2019 z dnia 18 marca 2019 roku Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib), we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka, oznaczonego w zleceniu kodem ICD-10: C83.8 (Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych), pod warunkiem wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Rada uznała, że dowody naukowe wskazują na wyższe korzyści ze stosowania ibrutynibu.

Bezpieczeństwo stosowania

Ryzyka związane ze stosowaniem ibrutynibu obejmują m.in.: powikłania krwotoczne, w tym ciężkie krwawienia, co jest istotne w kontekście częstszego występowania napadowego migotania przedsionków u chorych otrzymujących ibrutynib. Profil bezpieczeństwa został oceniony przez Radę jako akceptowalny.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Rada ocenia relację korzyści do ryzyka jako akceptowalną.

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznego leczenia ibrutynibem jest, przy uwzględnieniu cen z obwieszczenia MZ/komunikatu DGL, umiarkowanie lub znacznie wyższy od terapii komparatorami wymienionymi w Raporcie Analitycznym. Oba komparatory nie są refundowane w ocenianym wskazaniu.

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

Refundacja ibrutynibu we wnioskowanym wskazaniu związana jest z umiarkowanym obciążeniem płatnika.

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

Komparatory dla ibrutynibu stanowią lenalidomid i temsyrolimus. Ibrutynib jest lekiem co najmniej tak samo skutecznym lub wykazującym przewagę nad komparatorami.

Przy formułowaniu opinii Rady dotyczącej trybu RTDL założono, że zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, wyczerpane zostały wszystkie możliwe do zastosowania technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – Rada nie dysponuje pełnymi informacjami w tym zakresie.

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 późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.77.2019 „Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 2 października 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 320/2019 z dnia 7 października 2019 roku
w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Vimpat
(lakoamid)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku Vimpat (lakoamid), syrop, 10 mg/ml, butelka 200 ml, EAN 5909990935505, we wskazaniach:

- *terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych,*
- *(wskazanie pozarejestacyjne) terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych.*

Uzasadnienie

Pismem z dnia 9 września 2019, Minister Zdrowia zlecił Radzie Przejrzystości wydanie opinii ws. utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla leku: Vimpat (lakoamid), syrop, 10 mg/ml, butelka 200 ml, EAN5909990935505, w ww. wskazaniach.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt. 1 dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Lek Vimpat w postaci syropu ma być dostępny wyłącznie dla pacjentów z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych. Na rynku nie ma preparatów



generycznych dla leku w postaci syropu. Preparaty generyczne są dostępne dla postaci w formie tabletek powlekanych. Przeciwwskazania do stosowania farmaceutycznych form stałych dotyczą zazwyczaj pacjentów z zaburzeniami połykania. Charakterystyki produktów leczniczych tabletek zawierających lakozamid nie zawierają informacji dotyczącej możliwości dzielenia/kruszenia tabletek, a co za tym idzie w takich przypadkach istnieje konieczność stosowania leku w postaci syropu, a uzyskanie odpowiedniego efektu zdrowotnego jest od tego uzależnione.

W wyniku utworzenia nowej grupy limitowej koszty z perspektywy wspólnej nie ulegną zmianie, zwiększy się obciążenie płatnika publicznego. Utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla leku Vimpat w postaci syropu oznacza spadek dopłaty pacjenta z 99,75 zł do 3,20 zł oraz wzrost kosztów ponoszonych przez NFZ z 31,31 zł do 127,86 zł na jedno opakowanie zrefundowanego leku. Analiza wpływu na budżet wykazała, że utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Vimpat w postaci syropu będzie wiązało się z niewielkim wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego.

Przedmiot zlecenia

Opinię wydano na podstawie art. 15 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.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4600.62.2019.KK z dn. 9 września 2019 r.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 15 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 opracowania dla Rady Przejrzystości nr: OT.4320.24.2019 „Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku Vimpat (lakozamid), syrop”. Data ukończenia: 2 października 2019.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 321/2019 z dnia 7 października 2019 roku

w sprawie substancji czynnej arsenicum trioxidum we wskazaniu pozarejestacyjnym: C92.4 ostra białaczka promielocytowa w przypadku: pacjentów poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną arsenicum trioxidum we wskazaniu pozarejestacyjnym: C92.4 ostra białaczka promielocytowa w przypadku: pacjentów poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t(15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa.

Uzasadnienie

Aktualne dowody naukowe (Zhang 2018, AAML0631 - Kutny 2017, Creutzig 2017) oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających tritlenek diarsenu w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W ostrej białaczce promielocytowej, która stanowi 5-10% przypadków dziecięcej ostrej białaczki szpikowej, pierwszą linią leczenia, wywołującą remisję całkowitą w ponad 90% przypadków, jest podawanie kwasu całkowicie-trans-retinowego (ATRA) i antracyklin. Po zastosowaniu tego leczenia u około 25% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, zazwyczaj po 10 latach. W przypadkach opornych na leczenie pierwszej linii i nawrotowych, w których nie można już zastosować leków antracyklinowych ze względu na ich kumulatywną kardi toksycywność, aktualne wytyczne międzynarodowe zalecają zastosowanie tritlenku diarsenu jako skuteczne, chociaż toksyczne, leczenie drugiej linii.

Wymieniona substancja czynna została pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości 7 listopada 2016 r. (ORP 320/2016). Nowe dowody naukowe potwierdzają zasadność kontynuowania refundacji substancji czynnej we wskazaniu: pacjenci poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki



promielocytowej charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa.

Tryb wydania opinii

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

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aneks do raportu nr: OT.434.29.2016 „Arsenicum trioxidum we wskazaniach: pacjenci poniżej 18 roku życia z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR alfa”. Data ukończenia: 02 październik 2019 r.