



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.47.2019.LA

Protokół nr 47/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 25 listopada 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:07.

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Tomasz Młynarski
3. Michał Myśliwiec
4. Rafał Niżankowski
5. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
6. Janusz Szyndler
7. Maciej Karaszewski

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w zakresie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównanie tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem.
3. Przygotowanie opinii w zakresie skutków finansowych związanych z włączeniem do programu polityki zdrowotnej pn: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”, produktów leczniczych Pifeltro (doravirine) oraz Delstrigo (doravirine/lamivudine/ tenofovir disoproxil fumarate), które dotychczas nie były stosowane w leczeniu ARV w ramach realizacji programu.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności włączenia produktu emicizumab do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII - w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana - postać plazmatycznokomórkowa z zespołem POEMS - postać nawrotowa (ICD-10: D47.7).



6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8).
7. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oktreotyd we wskazaniu: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma (w przypadkach innych niż określone w ChPL) oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3).
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne: letrozol, anastrozol, eksemestan, we wskazaniu: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż wymienione w ChPL.
9. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum, we wskazaniach: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.
10. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1).
11. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
12. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada, na prośbę prowadzącego posiedzenie, jednogłośnie (7 głosów „za”) zatwierdziła zmieniony porządek obrad, w którym przesunięto omawianie tematu objętego 3. punktem porządku obrad dopiero po temacie objętym 7. punktem porządku obrad.

Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował informacje z raportu dot. zmian w programie lekowym: B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”.

Na posiedzenie przybyli Jakub Pawlikowski i Artur Zaczyński, którzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.

Propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański.

W dyskusji Rady, w wyniku której zmodyfikowano treść opinii, udział brali Michał Myśliwiec i Piotr Szymański, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 4. W pierwszej kolejności propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

We wstępnej dyskusji głos zabrał Piotr Szymański i Janusz Szyndler.

Analitik Agencji przedstawił prezentację dot. emicizumabu w leczeniu chorych na hemofilię A.

W wyniku dyskusji Rady, w której udział wzięli: Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski i Michał Myśliwiec, zmodyfikowano treść opinii.

Na posiedzenie przybył Adam Maciejczyk, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad. 5. Analitik Agencji zaprezentował informacje z raportu dot. leku Revlimid (RDTL) w wieloogniskowej chorobie Castlemana, a propozycję opinii przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji Rady udział brał Maciej Karaszewski i Piotr Szymański, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 6. Analitik Agencji zaprezentował informacje z raportu dot. leku Avastin (RDTL) w raku szyjki macicy, a propozycję opinii przedstawił Jakub Pawlikowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób obecnych, Barbara Jaworska-Łuczak i Rafał Niżankowski nie brali udziału w głosowaniu z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 7. Propozycję opinii dot. leków zawierających substancję czynną oktreotyd we wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawił Artur Zaczyński.

W dyskusji głos zabrał Piotr Szymański i Artur Zaczyński.

Wobec braku głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych), uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 3. Analitik Agencji podsumował dane z raportu dot. skutków finansowych związanych z włączeniem do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” produktów leczniczych Pifeltro oraz Delstrigo, a propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. W pierwszej kolejności propozycję opinii dot. leków zawierających substancje czynne: letrozol, anastrozol, eksemestan w leczeniu raka piersi przedstawił Adam Maciejczyk, po czym analitik Agencji podsumował dane z raportu.

W dyskusji Rady, w wyniku której zmodyfikowano treść opinii, udział brali Adam Maciejczyk i Piotr Szymański, po czym prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Propozycje opinii dot. leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach pozarejestacyjnych, przedstawił Rafał Niżankowski.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada:

- jednogłośnie (9 osób obecnych, Barbara Jaworska-Łuczak nie brała udziału w głosowaniu z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię dla substancji czynnej dalteparinum natricum (załącznik nr 8 do protokołu);
- jednogłośnie (9 osób obecnych, Barbara Jaworska-Łuczak nie brała udziału w głosowaniu z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię dla substancji czynnej enoxaparinum natricum (załącznik nr 9 do protokołu);
- jednogłośnie (9 osób obecnych, Barbara Jaworska-Łuczak nie brała udziału w głosowaniu z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię dla substancji czynnej nadroparinum calcicum (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 10. Analityk Agencji zaprezentował informacje z raportu dot. leku Mabthera (RDTL) w niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, a propozycję opinii przedstawił Michał Myśliwiec.

Wobec braku głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych, Barbara Jaworska-Łuczak nie brała udziału w głosowaniu z uwagi na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 11 do protokołu).

Ad 11. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie w dniu 23.12.2019 r.

Ad 12. Posiedzenie zakończyło się o godzinie 12:32.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 377/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku
w sprawie oceny zmian w programie lekowym
B.32/B32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”,
w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną proponowaną zmianę w programie lekowym B.32/B32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem. Przedłużone leczenie podtrzymujące powinno być stosowane jedynie w przypadku potwierdzonej badaniami, aktywnej postaci choroby.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Proponowana zmiana dotyczy zmiany zapisu w programie lekowym, w którym zgodnie, z jego aktualnym brzmieniem: „leczenie podtrzymujące adalimumabem stosowana jest nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.” Wnioskodawca proponuje wydłużenie czasu stosowania leku do 24 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.

Dowody naukowe

Dowody naukowe, pochodzące z dobrej jakości badań klinicznych, uzasadniające wydłużenie okresu terapii adalimumabem, są bardzo ograniczone. Niektóre z międzynarodowych wytycznych wskazują, że leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno być kontynuowane jedynie w przypadku jasnych dowodów świadczących o aktywnej postaci choroby potwierdzonej objawami i badaniami diagnostycznymi. Decyzja o kontynuowaniu leczenia lub jego przerwaniu, w momencie uzyskania stabilnej remisji, powinna zostać podjęta przez lekarza, z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka. Eksperti kliniczni wskazują na praktyczny aspekt zrównania długości czasu leczenia infliksymabem i adalimumabem - obecnie w przypadkach, w których klinicznie zasadne jest dłuższe stosowanie terapii, pomimo większej ilości działań niepożądanych podawany jest wyłącznie infliksymab który, w przeciwieństwie do adalimumabu, zgodnie z aktualnym brzmieniem programu można stosować 24 miesiące.



Problem ekonomiczny

Zwiększenie liczby chorych otrzymujących adalimumab będzie związane z umiarkowanym wzrostem wydatków płatnika publicznego. Koszty jednostkowe związane z finansowaniem adalimumabu oraz infliksymabu ulegają jednak stopniowemu obniżeniu. Ocenia się, że w perspektywie kilkuletniej, rzeczywiste koszty związane w finansowaniu programu lekowego B.32. zmniejszą się znacząco.

Główne argumenty decyzji

Niektóre z międzynarodowych wytycznych wskazują, że leczenie podtrzymujące adalimumabem może być kontynuowane w przypadku jasnych dowodów świadczących o aktywnej postaci choroby. Na zasadność wydłużenia okresu podawania adalimumabu wskazują także podnoszone przez ekspertów argumenty praktyczne. W związku ze stopniowym spadkiem ceny leku, rzeczywiste koszty związane w finansowaniu programu lekowego B.32. powinny, w perspektywie średnioterminowej, ulec obniżeniu.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.675.2019.PB z dnia 8.7.2019 r.

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 nr: OT.4320.12.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem”. Warszawa, 20 listopada 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 378/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku
w sprawie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab)
do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII
- w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy
Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy
Krwotoczne na lata 2019-2023

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne włączenie produktu Hemlibra (emicizumab) do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII - w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próby wywołania immunotolerancji przy pomocy standardowego postępowania zakończyły się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii AOTMiT w przedmiocie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab), do leczenia chorych na hemofilię A, w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

Ministerstwo Zdrowia jako priorytet wskazało populację osób dorosłych i młodzieży chorych na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII. Tym samym ocenę zawężono do zastosowania emicizumabu w leczeniu chorych powyżej 12 roku życia, z hemofilią A, powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII.

Problem zdrowotny

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna, wywołana mutacją genu kodującego czynnik VIII. Rokowanie w hemofilii jest korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Indukcja inhibitorów czynnika VIII i IX stanowi aktualnie najpoważniejsze powikłanie leczenia hemofilii. W ich obecności krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu z zastosowaniem koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi.



Profilaktyka i hamowanie krwawień w tej grupie chorych opiera się na stosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor.

Dowody naukowe

Produkt leczniczy Hemlibra (emicizumab) jest zarejestrowany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII oraz ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%), bez inhibitorów czynnika VIII. Efektywność i bezpieczeństwo emicizumabu w leczeniu chorych powyżej 12 roku życia z hemofilią A, powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII, oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu HAVEN 1 (Oldenburg 2017 i 2019). W trakcie 24-tygodniowej obserwacji po zastosowaniu profilaktyki emicizumabem odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka krwawień (o 87%, RR=0,13, p<0,001), w porównaniu do braku profilaktyki. Zaobserwowano także istotne statystyczne różnice między grupami na korzyść emicizumabu we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych dotyczących krwawień. Analiza rocznego wskaźnika krwawień, w subpopulacji chorych poddanych terapii emicizumabem, wykazała istotne zmniejszenie ryzyka krwawienia (redukcja o 79%), w porównaniu z leczeniem czynnikami omijającymi (Oldenburg 2017). Przeprowadzona ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza Haem-A-QoL i EQ-5D-5L wykazała, w obserwacji 25-tygodniowej, istotne statystycznie różnice na korzyść grupy otrzymującej emicizumab, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Skuteczność i bezpieczeństwo emicizumabu w populacji pediatrycznej (poniżej 12 r. ż), z hemofilią A powikłaną inhibitorem, uprzednio leczonych lekami omijającymi, oceniano w jednoramiennym, otwartym badaniu III fazy HAVEN 2. Wykazano, że profilaktyka produktem Hemlibra spowodowała istotną klinicznie (98%) redukcję występowania krwawień u dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali profilaktykę produktem Hemlibra przez co najmniej 12 tygodni, w porównaniu z częstością krwawień u tych pacjentów przed włączeniem do badania. Podstawowym ograniczeniem przedstawianych dowodów jest brak badań porównujących bezpośrednio emicizumab z czynnikami omijającymi.

Rekomendacje kliniczne

Według dostępnych wytycznych klinicznych leczenie hemofilii A powikłanej obecnością inhibitora cz. VIII jest zindywidualizowane i zależy od wielu czynników, między innymi od rodzaju i miana inhibitora, lokalizacji krwawienia i wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. W profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosuje się: koncentraty ludzkiego cz. VIII w zwiększonych dawkach, koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) i rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa). Wytyczne kliniczne zalecają wywołanie

immunotolerancji poprzez częste podawanie wysokich dawek FVIII. Według polskich wytycznych (PTHiT 2017) trzy najczęściej stosowane protokoły wywoływania tolerancji immunologicznej to Bonn, van Creveld i Malmö. Pomimo, że schematy te oparte są na różnych preparatach, to jednak ich stosowanie wiąże się z bardzo wysokimi kosztami oraz długim, niekiedy kilkuletnim, okresem stosowania. Ponadto, jak dotąd nie udało się ustalić optymalnej dawki czynnika VIII w tych protokołach. W wytycznych MASAC (The Medical and Scientific Advisory Council), z 2018 roku oraz PTHiT 2017 wskazano, iż u chorych z hemofilią A, powikłaną obecnością inhibitora, stosowany może być także emicizumab.

Analiza bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z emicizumabem były mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej (CST) i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką emicizumabu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (20%), ból stawów (15%) i ból głowy (14%). Zestawienie działań niepożądanych oparto na zbiorczych danych z czterech badań klinicznych III fazy. Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należały: ból głowy, ból stawów, reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Problem ekonomiczny

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że stosowanie emicizumabu, w miejsce aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny (aPCC) oraz czynnika VIIa (rFVIIa), w dawkach określonych w ChPL i rekomendacjach, jest terapią [redacted]).

Analiza wpływu na budżet zaprezentowana przez podmiot odpowiedzialny wykazała, że [redacted].

[redacted]. Aktualizacja modelu o wartości średniego zużycia na pacjenta aPCC oraz rFVIIa, w oparciu o dane z NCK, wykazała [redacted], w przypadku włączenia emicizumabu do programu.

Główne argumenty decyzji

Biorąc pod uwagę powyższe dane Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do chorych z obecnością inhibitora czynnika VIII, u których próby wywołania

immunotolerancji zakończyły się niepowodzeniem lub wystąpiły przeciwwskazania do tego typu leczenia.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie OIPPZ.407.54.2019.KP z dnia 2.07.2019 r.

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 nr: OT.4320.11.2019 „Wniosek o włączenie leku Hemlibra (emicizumab) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” we wskazaniu: leczenie chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII”. Warszawa, 15.11.2019.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche 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: (Roche Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 379/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomidum), kapsułki twarde á 10 mg, 21 kaps., we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Choroba Castlemana jest rzadką chorobą tkanki chłonnej, manifestującą się nadmierną proliferacją limfocytów B i komórek plazmatycznych w węzłach chłonnych. Jest to przewlekła choroba zapalna prowadząca do wyniszczenia organizmu. Na podstawie kryteriów histopatologicznych wyróżnia się 3 typy choroby: typ naczyniowo-szklisty, plazmatyczno komórkowy oraz typ mieszany. Klinicznie typ plazmatyczno-komórkowy (stanowiący mniej niż 20% przypadków) może prezentować się jako postać jednoogniskowa lub rozsziana (wieloogniskowa). W postaci rozszianej rokowanie jest gorsze, a wskaźnik śmiertelności sięga 50%. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych (szacuje się, że np. w Stanach Zjednoczonych liczba chorych waha się od 30 do 100 tys.).

Zespół POEMS (zespół Crow-Fukasa, zespół Takatsuki) należy do zespołów paranowotworowych. Jest rzadkim schorzeniem układowym, definiowanym jako współistnienie polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammapatii monoklonalnej oraz zmian skórnych. Etiologia choroby nie jest znana. Sugeruje się, że na rozwój choroby ma wpływ nadmiar następujących czynników: interleukiny 1, interleukiny 6, TNF alfa, VEGF. Do tej pory na całym świecie rozpoznano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu (w świetle badania przeprowadzonego w 2003 r. w Japonii częstość występowania wynosi około 0,3



na 100 tys. osób). U około 11-30% chorych z zespołem POEMS występuje zespół Castlemana. Największe ryzyko wystąpienia POEMS obejmuje okres od czwartej do szóstej dekady życia, a mężczyźni są dotknięci tą chorobą prawie trzy razy częściej. Czas przeżycia waha się średnio od 12 do 165 miesięcy od momentu rozpoznania. Pięcioletnie przeżycie obserwowano u około 60% pacjentów. Jakość życia pacjentów jest zła, z powodu rozwoju polineuropatii obwodowej.

Zgodnie z informacjami ujętymi w zleceniu, wcześniejsze leczenie pacjenta obejmowało: LP (chlorambucyl + prednizon); CHOP (schemat cyklofosfamid + hydroksydaunorubicyna + winkrystyna + prednizon); DTCE (schemat talidomid + deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd) z leczeniem podtrzymującym talidomidem; siltuksimab/MPT (melfalan + prednizolon + talidomid); CyBorDex (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) z leczeniem podtrzymującym bortezomibem. Zlecenie dotyczy choroby Castlemana HIV i HHV8 ujemnej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym ograniczeniem analizy jest mała liczba doniesień naukowych oraz brak badań z wyższego poziomu dowodów naukowych niż opisy przypadków. Do przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności lenalidomidu w terapii nawrotowej choroby Castlemana typu plazmatyczno-komórkowego z zespołem POEMS włączono 1 opis przypadku (Chu 2014). W przebiegu leczenia 55-letniego pacjenta z chorobą Castlemana typu plazmatyczno-komórkowego (HIV-, HHV-8-) z zespołem POEMS (u pacjenta występował obrzęk, niewydolność oddechowa – trecheotomia i wiotkość mięśni; stan sprawności wg ECOG – 4) podawano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jako kolejną linię leczenia. Podczas terapii połączonej z intensywną fizjoterapią i terapią zajęciową obserwowano stałą poprawę funkcji motorycznych oraz funkcji oddechowych. W 33 miesiącu obserwacji pacjent poruszał się bez pomocy i oddychał samodzielnie, a zmiany łóżyska paznokci i obrzęki ustąpiły całkowicie.

Ze względu na rzadkie rozpowszechnienie choroby Castlemana współwystępującej z zespołem POEMS i ograniczoną dostępność badań dla lenalidomidu w tym wskazaniu, zdecydowano o włączeniu do analizy klinicznej 1 listu do redakcji – seria przypadków Tomas 2012, w którym opisano m.in. dwóch pacjentów, u których współwystępowała choroba Castlemana (nie wskazano typu) i zespół POEMS. U obydwu pacjentów w wyniku stosowania lenalidomidu doszło do poprawy neurologicznej, a u jednego z pacjentów dodatkowo zaobserwowano poprawę wydolności oddechowej.

W publikacji Dispenziera 2019 wskazuje się, że u 75-95% pacjentów z zespołem POEMS, u których zastosowano lenalidomid z deksametazonem, zaobserwowano istotną klinicznie poprawę oraz poprawę w zakresie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Oceniono przy tym, że stosowanie

lenalidomidu w tym wskazaniu przynosi obiecujące wyniki, a jego toksyczność jest łatwa do opanowania.

Bezpieczeństwo stosowania

Wskazania rejestracyjne dla leku Revlimid obejmują leczenie szpiczaka mnogiego, zespołów mielodysplastycznych i chłaniaka z komórek płaszczka. Jest to produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Do działań niepożądanych w przypadku stosowania w skojarzeniu z deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą, między innymi: zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipokalcemia, zmniejszenie masy ciała, depresja, bezsenność, neuropatie obwodowe i inne.

W przypadku opisanym przez Chu 2014 u pacjenta nastąpiła konieczność redukcji dawki lenalidomidu ze względu na wystąpienie gorączki neutropenicznej i bakteriemii. Z kolei w serii przypadków Tomas 2012 lenalidomid był generalnie dobrze tolerowany, natomiast u jednego pacjenta nastąpiło zakażenie układu oddechowego skutkujące koniecznością czasowego wstrzymania podawania leku (leczenie kontynuowano z zastosowaniem mniejszej dawki).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne. Opisane przypadki dają podstawy do uznania, że ryzyko stosowania w omawianym wskazaniu nie jest wyższe niż we wskazaniach rejestracyjnych.

Konkurencyjność cenowa

Koszt refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Revlimid jednego pacjenta jest wyższy niż w przypadku terapii tocilizumabem lub anakinrą.

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

Brak jest danych epidemiologicznych bądź opinii eksperckich wskazujących na potencjalną liczbę pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w leczeniu nawrotowej i progresywnej postaci wieloogniskowej choroby Castlemana z współistniejącym zespołem POEMS. Należy przyjąć, że wydatki będą miały charakter jednostkowy.

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

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczą leczenia wieloogniskowej choroby Castlemana – bez odrębnego potraktowania sytuacji

współwystępowania zespołu POEMS. Amerykańskie wytyczne NCCN 2019 wskazują, że preferowane opcje terapeutyczne w ostatniej linii choroby odpornej lub nawrotowej to: bortezomib (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem), tocilizumab, anakinrę, talidomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem), lenalidomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem), wysokie dawki zydowudyny i walgancyklowiru. Międzynarodowe wytyczne przedstawione w publikacji Rhee 2018 wskazują na możliwość stosowania u pacjentów z ostrą idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana zastosowania przeciwciał anti-IL6 oraz innych leków immunomodulujących/immunosupresyjnych i schematów chemioterapii ratunkowej stosowanych w terapii nowotworów komórek plazmatycznych.

Biorąc pod uwagę fakt, że w świetle zlecenia u pacjenta wykorzystano już m.in. bortezomib, talidomid, przeciwciała anti-IL6 (siltuksimab) oraz różne schematy chemioterapii, ewentualnymi komparatorami dla lenalidomidu mogą być tocilizumab i anakinra, które jednak są refundowane w ramach programów lekowych we wskazaniach innych niż wnioskowane. W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności anakinry i tocilizumabu w populacji pacjentów z chorobą Castlemana współwystępującą z zespołem POEMS.

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.422.99.2019 „Revlimid (lenalidomidum) we wskazaniu: wieloogniskowa choroba Castlemana – postać plazmatycznokomórkowa, z zespołem POEMS – postać nawrotowa (ICD-10: D47.7)”. Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 380/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Avastin (bewacyzumb) we wskazaniu: rak szyjki macicy
w IV stadium (ICD-10: C53.8)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumb), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 25 mg/ml, we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie. W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 513 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2012 roku). Około 1 858 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (dane na 2012 r.). Opinia dotyczy stosowania wnioskowanej technologii we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy szyjki macicy z rozsiewem do węzłów chłonnych (IV stadium, ICD-10: C53.8). Dotychczasowe leczenie obejmowało: operację, radioterapię, brachyterapię, cisplatynę oraz paklitaksel + cisplatynę.

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA, produkt leczniczy Avastin jest wskazany do leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną albo paklitakselem i topotekaniem (u chorych, które nie mogą być leczone związkami platyny). Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, o ile wnioskowany lek będzie dodany do cisplatyny i paklitakselu, tj. ostatniej terapii jakiej została poddana pacjentka.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki metaanalizy sieciowej (Rosen 2017) sugerują, że schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) wydłużają przeżycie całkowite chorych, w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu (mediany HR w pierwszym schemacie wynosiły: 0,45-0,75, a w drugim schemacie: 0,55-0,90). W przedłużonej analizie przeżycia (Tewari 2017) schematy oparte na



bewacyzumabie nadal wykazywały znaczną poprawę OS w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii (16,8 w porównaniu z 13,3 mies., HR: 0,77; 95% CI 0,62–0,95; p = 0,0068).

Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karbolatyną i topotekenem) w przypadku zaawansowanego (stadium IV) oraz nawracającego raka szyjki macicy. Są to zalecenia silne, oparte na dowodach wysokiej jakości.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym (GOG-0240) u pacjentek otrzymujących bewacyzumab (uprzednio poddawanych radioterapii) z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy zaobserwowano przetoki (dowolnego stopnia) u 14,5% (n = 32). Przetoki (w stopniu 3-5) rozwinęły się u 5,9% (n = 13) i nie spowodowały nagłej interwencji chirurgicznej, posocznicy i/lub śmierci. Według CHPL do działań niepożądanych leku Avastin występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku, zaburzenie oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, komplikacje w gojeniu się ran, złuszczone zapalenie skóry, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, ból mięśni, białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, zapalenie błon śluzowych oraz zmniejszenie masy ciała.

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 wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Nieco większa częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz przetok w wyniku dodania bewacyzumabu do chemioterapii nie przeważa nad obserwowanym wzrostem mediany przeżycia o prawie 4 miesiące. Należy zaznaczyć, że podstawą rejestracji leku Avastin przez EMA były wyniki badania GOG-0240, w którym populację badaną stanowiły pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki, w tym większość chorych w stadium IV, z typem płaskonabłonkowym (~70%), otrzymywała wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny (~70%) i miała przerzuty do węzłów chłonnych (~50% wg ChPL Avastin). Populacja badania rejestracyjnego odpowiada analizowanemu w niniejszym raporcie problemowi zdrowotnemu.

Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto trzymiesięcznej i rocznej terapii skojarzonej z użyciem bewacyzumabu jest wysoki. W niniejszej analizie za technologię alternatywną dla ocenianej interwencji przyjęto brak aktywnego leczenia, z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej.

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

Szacunkowy koszt brutto trzymiesięcznej oraz rocznej terapii skojarzonej (cisplatyna+paklitaksel+bewacyzumab) 1 pacjenta jest wysoki. Możliwe obciążenie płatnika publicznego związane jest z liczbą chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawracającym rakiem szyjki macicy, u których byłoby możliwe zastosowanie bewacyzumabu, szacowaną według ekspertów na 550-600 osób (uwzględniono odsetek chorych, u których stan sprawności, brak przeciwwskazań do chemioterapii i/lub bewacyzumabu oraz brak wskazań do leczenia innego niż chemioterapia, pozwala na zastosowanie chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem).

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

Postępowanie w przypadku zaawansowanego (stadium IV) oraz nawracającego raka szyjki macicy uzależnione jest od wcześniejszego leczenia, lokalizacji przerzutów oraz stanu zdrowia pacjentki. Wśród możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych wymienia się: radykalną histerektomię, egzenterację, ponowne leczenie chirurgiczne (jeśli możliwe, w zależności od lokalizacji przerzutów), chemioterapię, radioterapię, chemioradioterapię, brachyterapię oraz leczenie paliatywne i wspomagające. Schematem chemioterapii rekomendowanym przez wytyczne w analizowanym wskazaniu (obok chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem) jest chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z paklitakselem. Dodatkowo, wytyczne NCCN 2019 w II linii leczenia nawrotowej choroby zalecają pembrolizumab, ale tylko dla nowotworów PD-L1+ lub MSI-H/dMMR. W analizowanym przypadku za technologię alternatywną dla ocenianej interwencji przyjęto brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.100.2019 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8)”. Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 381/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku

w sprawie substancji czynnej oktreotyd we wskazaniu pozarejestacyjnym: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3)

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną oktreotyd we wskazaniu pozarejestacyjnym: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz za niezasadną, we wskazaniu kortykotropinoma (ICD-10: D44.3).

Uzasadnienie

W wyniku analizy zapoznano się ponownie z istniejącą literaturą oraz rekomendacją kliniczną z 2018 roku, uzupełniającą wcześniejsze pozytywne rekomendacje kliniczne i naukowe. Poprzednie rekomendacje dotyczące stosowania oktreotydu pozostają aktualne w przypadku guzów typu tyreotropinoma. W przypadkach kortykotropinoma zasadność podawania oktreotydu budzi wątpliwości. Takie leczenie stosowane jest niezmiernie rzadko, w przypadkach gdy w badaniu histopatologicznym stwierdza się obecność receptorów SST-2 lub SST-5. W przypadkach kortykotropinoma stosuje się inhibitory steroidogenezy oraz analogi somatostatyny, z których najbardziej skuteczny jest pasytreotyd, refundowany w przypadku leczenia akromegalii w ramach programu B.99.

Rekomendacje wskazują na priorytetową rolę zespołów multidyscyplinarnych (endokrynolog, radiolog, onkolog) i leczenia operacyjnego przeprowadzanego przez neurochirurga z dużym doświadczeniem w chirurgii przysadki mózgowej (pituitary surgeon). Podkreśla się w nich znaczenie krzywej uczenia i wysokiej jakości świadczonych usług (value based surgery).

W kolejnych etapach leczenia zalecane są: radioterapia uzupełniająca oraz leczenie temozolamidem, w przypadku agresywnych nowotworów stosowanym równolegle, nawet w pierwszej linii leczenia.



Tryb wydania opinii

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

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr OT.4321.37.2019 „Sandostatin Lar (oktreotyd) we wskazaniu: przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma (ICD-10: D44.3)”. Data ukończenia: 06.11.2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 382/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku
w sprawie oceny skutków finansowych związane z włączeniem
do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe
osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” produktów
lecniczych Pifeltro (dorawiryna) oraz Delstrigo
(dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru)

Rada Przejrzystości uznaje skutki finansowe związane z włączeniem do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” produktów leczniczych Pifeltro (dorawiryna) oraz Delstrigo (dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru) za uzasadnione.

Uzasadnienie

Uwzględniając oszacowaną liczbę pacjentów, koszty Pifeltro i Delstrigo oraz średni miesięczny koszt na leczenie jednego pacjenta (2150 PLN) oszacowano, że wprowadzenie rozważanych leków do PPZ wiązać się będzie z oszczędnościami, przy czym oszczędności są związane ze stosowaniem zarówno Pifeltro jak i Delstrigo.

Zakładając przejęcie leków najtańszych finansowanie Pifeltro będzie się wiązać z dodatkowymi kosztami, natomiast uwzględniając przejęcie leków najczęściej stosowanych jak i schematów najdroższych finansowanie Pifeltro wiązać się będzie z oszczędnościami. Z kolei finansowanie Delstrigo będzie się wiązać z oszczędnościami, niezależnie od zastępowanych schematów, zarówno najtańszych jak i najdroższych.

Na podstawie zestawienia kosztów jednoskładnikowych NNRTI (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor) wynika, że koszt miesięcznej terapii Pifeltro (dorawiryna) jest

[REDAKOWANE] W przypadku produktu Delstrigo (dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksylu tenofowiru) brak jest produktu jednotabletkowego, różniącego się jedynie NNRTI, zatem nie jest możliwe przedstawienie analogicznego zestawienia.



Zdaniem eksperta klinicznego dorawiryna, która jest nowym nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HIV. Jej najistotniejszymi zaletami są skuteczność wirusowa niezależna od wysokości wirēmii, wysoka bariera genetyczna lekooporności, brak interakcji z inhibitorami pompy protonowej, brak zależności od przyjmowania posiłku oraz brak hepatotoksyczności.

Preparat złożony zawierający dorawirynę (Delstrigo) będzie zastępować jednotabletkowe preparaty złożone o wyższej toksyczności oraz takie, w przypadku których obserwuje się długoterminowe działania niepożądane (inhibitory proteazy HIV, inhibitory integrazy). W przypadku Pifeltro zawierającego jedynie dorawirynę, będzie nim można zastąpić na przykład leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, inhibitory proteazy czy inhibitory integrazy – w zależności od potrzeb klinicznych.

Podsumowując, biorąc pod uwagę potencjalne oszczędności, związane z wprowadzeniem do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” zarówno Delstrigo jak i Pifeltro, Rada uznaje skutki finansowe za uzasadnione.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie ZPŚ.404.5.2019.MB z dnia 2.08.2019 r.

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 nr: OT.4320.15.2019 „Skutki finansowe związane z włączeniem do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” produktów leczniczych Pifeltro (dorawiryna) oraz Delstrigo (dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksylu tenofowiru)”. Warszawa, 21 października 2019.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (MSD Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska) 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: (MSD Polska).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 383/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku

w sprawie substancji czynnej letrozol, anastrozol i eksemestan
we wskazaniu pozarejestacyjnym: hormonozależny i HER2-ujemny
rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu
zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie
hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach
innych niż określone w ChPL

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniu pozarejestacyjnym: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną letrozol, anastrozol i eksemestan. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowanych jest 8 produktów leczniczych zawierających anastrozol, 3 produkty lecznicze zawierające eksemestan i 8 produktów leczniczych zawierających letrozol. Leki te są dostępne w ramach refundacji aptecznej we wskazaniach rejestracyjnych: anastrozol, letrozol i eksemestan w raku piersi - w II rzucie hormonoterapii, natomiast letrozol i anastrozol we wczesnym raku piersi - w I rzucie hormonoterapii.

Inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol i letrozol oraz steroidowy – eksemestan) mają naukowo potwierdzoną wartość w okołooperacyjnym leczeniu uzupełniającym oraz w hormonoterapii paliatywnej u chorych na hormonozależnego raka piersi. Inhibitory aromatazy są stosowane od wielu lat w każdym z wymienionych wyżej wskazań, na podstawie polskich i międzynarodowych wytycznych postępowania. Zdaniem eksperta (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr. hab. med. Macieja Krzakowskiego) finansowanie ze środków publicznych inhibitorów aromatazy stosowanych w pierwszej linii hormonoterapii paliatywnej u chorych na hormonozależnego raka piersi (po wcześniejszej okołooperacyjnej



hormonoterapii uzupełniającej lub u chorych nie poddawanych leczeniu uzupełniającemu z udziałem hormonoterapii) jest bezdyskusyjnie uzasadnione. Dodatkowo, należy podkreślić, że brak refundacji inhibitorów aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) w I rzucie hormonoterapii zaawansowanego raka piersi, utrudnia realizację programu lekowego B.9, w którym finansowane jest ze środków publicznych stosowanie inhibitorów aromatazy w skojarzeniu z palbocyklibem lub rybocyklibem.

Wątpliwości budzi analiza skuteczności, którą wykonano na podstawie publikacji opisujących wyniki badań klinicznych jedynie z zastosowaniem letrozolu (LET) w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6 - badania MONALEES-2, PALOMA-2 oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Wilson 2017. Obejmuje ona ocenę skuteczności zastosowania inhibitora aromatazy w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6, natomiast w opisie zlecenia z MZ występuje zapis, który nie odnosi się do terapii skojarzonej: „w hormonozależnym i HER2-ujemnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi)”. Dodatkowym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych dla substancji czynnych anastrozol i eksemestan.

Wytyczne PTOK 2018 wskazują, że w leczeniu I linii zaawansowanego, hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi można zastosować tamoksyfen / fulwestrant w wysokiej dawce lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6. Wytyczne NCCN 2019 wskazują, że w tej grupie pacjentek preferuje się m. in. zastosowanie inhibitora aromatazy (anastrozol, letrozol lub eksemestan) z inhibitorem CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib). Wytyczne ESMO 2018 wskazują, że w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi w I linii, u których stosowano wcześniej hormonoterapię zaleca się: fulwestrant / inhibitor aromatazy / tamoksyfen / inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 / inhibitor aromatazy + ewerolimus / fulwestrant + inhibitor CDK4/6. Natomiast w przypadku pacjentów bez wcześniejszej hormonoterapii zaleca się: fulwestrant + inhibitor CDK4/6 / skojarzona hormonoterapia (inhibitor aromatazy + fulwestrant). Zdaniem Rady jednoznaczne wskazanie w rekomendacjach towarzystwa naukowego zasadności stosowania inhibitorów aromatazy w I rzucie hormonoterapii uzasadnia pozytywne zaopiniowanie wniosku.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
Prof. Piotr Szymański

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 finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.56.2019 „Letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniu: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 22.11.2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 384/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku

w sprawie substancji czynnej dalteparinum natricum

w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną dalteparinum natricum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

23 stycznia 2017 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie odnośnie objęcia refundacją leków zawierających jedną z heparyn drobnocząsteczkowych - deltaparynę sodu, enoxaparynę sodu lub nadroparynę wapnia we wskazaniach nie uwzględnionych w rejestracji, a to 1) w terapii pomostowej przy przerywaniu antykoagulacji doustnej z uwagi na planowany zabieg, 2) u pacjentów, którym unieruchomiono kończynę dolną z powodu obrażeń tej kończyny, 3) w profilaktyce i leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży, 4) w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych. Obecnie Rada ma odpowiedzieć na pytanie czy powinna podtrzymać wyrażone wcześniej opinie czy też zmienić stanowisko.



Rada zwraca uwagę, iż okres ochrony patentowej większości heparyn drobnocząsteczkowych kończy się. Obecnie poza Clexanem - lekiem oryginalnym, powszechnie w Polsce stosowana jest Neoparyna będąca enoksaparyną biopodobną. Można też spodziewać się pojawienia na rynku generycznej postaci pentasacharydu, którego działanie przeciwzakrzepowe jest analogiczne do działania heparyn. Ponadto ważną rolę w leczeniu antkoagulacyjnym zaczęła odgrywać grupa doustnych leków bezpośrednio oddziałujących na czynniki krzepnięcia (NOAK). Powyższe trzy czynniki czynią bardzo mało prawdopodobnym, aby producenci ocenianych heparyn podejmowali badania kliniczne mające na celu poszerzenie spektrum wskazań rejestracyjnych, w tym Rada w przeważającym stopniu nie opiera swojej opinii na dużych badaniach z randomizacją, większą wagę przywiązując do ewentualnych obserwacji klinicznych, podważających dotychczasową opinię Rady.

Dowody naukowe

Aktualnie wykonany przegląd baz PubMed, Embase i Cochrane Library nie ujawnił badania, którego wyniki kwestionowałyby stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w którymś z czterech analizowanych wskazań. W tej sytuacji Rada uznaje za zasadne podtrzymanie pozytywnych opinii wyrażonych w styczniu 2017 roku.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

Tryb wydania opinii

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

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr OT.4321.55.2019 „Dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych”. Data ukończenia: 22 listopada 2019.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 385/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku
w sprawie substancji czynnej enoxaparinum natrium
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną enoxaparinum natrium we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

23 stycznia 2017 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie odnośnie objęcia refundacją leków zawierających jedną z heparyn drobnocząsteczkowych - deltaparynę sodu, enoxaparynę sodu lub nadroparynę wapnia we wskazaniach nie uwzględnionych w rejestracji, a to 1) w terapii pomostowej przy przerywaniu antykoagulacji doustnej z uwagi na planowany zabieg, 2) u pacjentów, którym unieruchomiono kończynę dolną z powodu obrażeń tej kończyny, 3) w profilaktyce i leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży, 4) w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych. Obecnie Rada ma odpowiedzieć na pytanie czy powinna podtrzymać wyrażone wcześniej opinie czy też zmienić stanowisko.



Rada zwraca uwagę, iż okres ochrony patentowej większości heparyn drobnocząsteczkowych kończy się. Obecnie poza Clexanem - lekiem oryginalnym, powszechnie w Polsce stosowana jest Neoparyna będąca enoksaparyną biopodobną. Można też spodziewać się pojawienia na rynku generycznej postaci pentasacharydu, którego działanie przeciwzakrzepowe jest analogiczne do działania heparyn. Ponadto ważną rolę w leczeniu antkoagulacyjnym zaczęła odgrywać grupa doustnych leków bezpośrednio oddziałujących na czynniki krzepnięcia (NOAK). Powyższe trzy czynniki czynią bardzo mało prawdopodobnym, aby producenci ocenianych heparyn podejmowali badania kliniczne mające na celu poszerzenie spektrum wskazań rejestracyjnych, w tym Rada w przeważającym stopniu nie opiera swojej opinii na dużych badaniach z randomizacją, większą wagę przywiązując do ewentualnych obserwacji klinicznych, podważających dotychczasową opinię Rady.

Dowody naukowe

Aktualnie wykonany przegląd baz PubMed, Embase i Cochrane Library nie ujawnił badania, którego wyniki kwestionowałyby stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w którymś z czterech analizowanych wskazań. W tej sytuacji Rada uznaje za zasadne podtrzymanie pozytywnych opinii wyrażonych w styczniu 2017 roku.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

Tryb wydania opinii

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

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr OT.4321.55.2019 „Dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych”. Data ukończenia: 22 listopada 2019.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 386/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku

w sprawie substancji czynnej nadroparinum calcicum

w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

23 stycznia 2017 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie odnośnie objęcia refundacją leków zawierających jedną z heparyn drobnocząsteczkowych - deltaparynę sodu, enoxaparynę sodu lub nadroparynę wapnia we wskazaniach nie uwzględnionych w rejestracji, a to 1) w terapii pomostowej przy przerywaniu antykoagulacji doustnej z uwagi na planowany zabieg, 2) u pacjentów, którym unieruchomiono kończynę dolną z powodu obrażeń tej kończyny, 3) w profilaktyce i leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży, 4) w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych. Obecnie Rada ma odpowiedzieć na pytanie czy powinna podtrzymać wyrażone wcześniej opinie czy też zmienić stanowisko.



Rada zwraca uwagę, iż okres ochrony patentowej większości heparyn drobnocząsteczkowych kończy się. Obecnie poza Clexanem - lekiem oryginalnym, powszechnie w Polsce stosowana jest Neoparyna będąca enoksaparyną biopodobną. Można też spodziewać się pojawienia na rynku generycznej postaci pentasacharydu, którego działanie przeciwzakrzepowe jest analogiczne do działania heparyn. Ponadto ważną rolę w leczeniu antkoagulacyjnym zaczęła odgrywać grupa doustnych leków bezpośrednio oddziałujących na czynniki krzepnięcia (NOAK). Powyższe trzy czynniki czynią bardzo mało prawdopodobnym, aby producenci ocenianych heparyn podejmowali badania kliniczne mające na celu poszerzenie spektrum wskazań rejestracyjnych, w tym Rada w przeważającym stopniu nie opiera swojej opinii na dużych badaniach z randomizacją, większą wagę przywiązując do ewentualnych obserwacji klinicznych, podważających dotychczasową opinię Rady.

Dowody naukowe

Aktualnie wykonany przegląd baz PubMed, Embase i Cochrane Library nie ujawnił badania, którego wyniki kwestionowałyby stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w którymś z czterech analizowanych wskazań. W tej sytuacji Rada uznaje za zasadne podtrzymanie pozytywnych opinii wyrażonych w styczniu 2017 roku.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

Tryb wydania opinii

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

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr OT.4321.55.2019 „Dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych”. Data ukończenia: 22 listopada 2019.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 387/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość
autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego
(ICD-10: D59.1)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 500 mg), we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1), z ograniczeniem do postaci ciężkiej.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (choroba zimnych aglutynin, ang. Cold Agglutinin Disease - CAD) należy do grupy rzadkich niedokrwistości z nabytymi zmianami immunofenotypowymi i genetycznymi. Jej mechanizm polega na wytwarzaniu przeciwciał IgM, które aglutynują krwinki czerwone w warunkach niższej temperatury ciała niż normalna, doprowadzając do ich hemolizy oraz objawów zespołu Raynauda. Większość przypadków pierwotnej CAD stanowi nierozpoznana potencjalna choroba limfoproliferacyjna. Choroba zimnych aglutynin stanowi 15% przypadków niedokrwistości autoimmunohemolitycznej. Zachorowalność wynosi około 16 przypadków/milion. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia. Leczenie opiera się na unikaniu ochłodzenia organizmu i suplementacji kwasu foliowego. W postaciach ciężkich stosuje się rytuksymab (RTX).

Wnioskowana terapia dotyczy pacjenta, który otrzymał pulsus metyloprednizolonu w łącznej dawce 2g, deksametazon 40 mg/4 dni, prednizon 60 mg/dobę) oraz cyklofosfamid 150 mg/dobę.

Skuteczność kliniczna i praktyczna



Odnaleziono 2 badania prospektywne (Berentsen 2004 i Schollkopf 2006) oraz 1 badanie retrospektywne (Berentsen 2006), odnoszące się do zastosowania rytuksymabu w leczeniu przewlekłej choroby zimnych aglutynin.

Do badania Berentsen 2004 włączono 27 pacjentów z CAD. Po 20 z 37 cykli uzyskano odpowiedź na leczenie na poziomie 54%. Wszyscy respondenci obserwowani przez ponad 12 miesięcy mieli nawroty, z wyjątkiem jednego, który miał częściową remisję po 28 miesiącach. Jedyne pacjent, który osiągnął całkowitą remisję, utrzymał ją przez 42 miesiące.

W badaniu Schollkopf 2006 uczestniczyło 20 pacjentów. Na leczenie RTX odpowiedziało 9 (45%) pacjentów. Sześciu z nich miało nawrót choroby po 48 tygodniach obserwacji.

W retrospektywnym badaniu populacyjnym Berentsen 2006, na leczenie rytuksymabem, w monoterapii lub w skojarzeniu, odpowiedziało 31 z 63 pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania

Leczenie rytuksymabem jest dobrze tolerowane. Niepożądane objawy to występujące przejściowo: gorączka, kaszel, bóle i zawroty głowy, nudności, biegunka i dreszcze.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek, jest wskazaniem pozarejestacyjnym i EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii, określiła tę relację jako korzystną („Skuteczność jest bardzo wysoka, obserwowana po pierwszym podaniu leku”).

Konkurencyjność cenowa

Koszt jednego miesiąca leczenia (4 fiołki po 50 ml, 10 mg/ml, dawkowanie 375 mg/m²) preparatem MabThera (4 fiołki po 50 ml, 10 mg/ml) wyniesie ██████████ zł brutto. Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt dla NFZ 4 fiołek po 50 ml, 10 mg/ml leku MabThera wynosi 12089,80 zł, a koszt takich samych opakowań najtańszego odpowiednika, leku Riximyo, wynosi 10875,08 zł.

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

Koszty NFZ na podstawie złożonego wniosku, wyniosą ██████████, zaś oszacowane na podstawie listy refundacyjnej, wyniosą odpowiednio 1,21 mln zł dla leku MabThera oraz 1,09 mln zł dla leku Riximyo.

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

Brak jest alternatywnej, aktywnej terapii dla RTX, po wykorzystaniu refundowanych opcji terapeutycznych.

Uwaga Rady:

Powinien być stosowany najtańszy dostępny w Polsce preparat rituximabu.

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.422.98.2019 „MabThera (rituximab) we wskazaniu niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1)”. Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche 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: (Roche Polska Sp. z o.o.).