



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.51.2019.MKZ

Protokół nr 49/2019
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 9 grudnia 2019 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:04.

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

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Maciej Karaszewski
4. Michał Myśliwiec
5. Rafał Suwiński
6. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
7. Janusz Szyndler
8. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rydapt (midostaurina) w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10 C96.2, C94.3 D47.9)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.
4. Przygotowanie opinii w zakresie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.1 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”.
5. Przygotowanie opinii w zakresie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10: C83, C85)”.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bevacizumabum) we wskazaniu: rozsiany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.



7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w chorobie „rak płuca”, wraz z odniesieniem do modelowego rozwiązania pn. „Wczesne wykrywanie raka płuca z wykorzystaniem NDTK”.
9. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
10. Zakończenie posiedzenia.

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

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

Ad 2. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Rydapt (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej.

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

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Piotr Szymański.

W dyskusji głos zabrali: Rafał Suwiński, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec oraz Maciej Karaszewski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie leku Hyrimoz (wniosek refundacyjny) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów, a propozycję stanowiska Rady przedstawia Anna Cieślik.

W dyskusji głos zabrali: Michał Myśliwiec, Maciej Karaszewski, Anna Gręziak, Anna Cieślik, Janusz Szyndler oraz Piotr Szymański.

W trakcie dyskusji, na posiedzenie przybył Rafał Niżankowski, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Po sformułowaniu ostatecznej wersji stanowiska Rady, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił zmiany w programie lekowym: B.1 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”, a propozycję opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

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

Ad 5. Analityk Agencji omówił zmiany w programie lekowym: B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10: C83, C85)”, a propozycję opinii Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji głos zabrali: Piotr Szymański, Rafał Niżankowski i Michał Myśliwiec, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje o leku Avastin (RDTL) we wskazaniu dot. rozlanego gruczolowego raka szyjki macicy, a propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak.

Wobec braku innych głosów Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje o leku Adcetris (RDTL) we wskazaniu dot. ziarniniaka grzybiastego, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W ramach dyskusji Rafał Suwiński, Piotr Szymański, Jakub Pawlikowski oraz Anna Gręziak dokonali modyfikacji treści zaproponowanej opinii, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji streścił raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji, w zakresie raka płuca.

W ramach dyskusji Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Artur Zaczyński oraz Jakub Pawlikowski sformułowali finalną wersję opinii, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 5 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Nie przeprowadzono losowania składu Zespołu na kolejne posiedzenie Rady.

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie się o godzinie 13:17.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 110/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku
w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu
lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy
układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem
układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej
(ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Rydapt (midostauryna), kapsułki miękkie 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527,*
- *Rydapt (midostauryna), kapsułki miękkie 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995,*

w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia [redacted] instrumentu dzielenia ryzyka w oparciu o efekt terapii.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt Rydapt był dwukrotnie oceniany w Agencji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniach: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji były pozytywne) [ORP 264/2018, OPA 42/2018] oraz w ostrej białaczce mieloblastycznej NPM1, FLT3 (zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji były pozytywne) [ORP 9/2018, OPA 1/2018]. Następnie jednak, w stanowisku nr 23/2019 z dnia 01.04.2019 Rada uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Rydapt (midostaurin), w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)”. W uzasadnieniu stanowiska wskazano m.in. na wątpliwości dotyczące skuteczności terapii, brak zaleceń ocenianej



terapii w wytycznych klinicznych, przyjęte założenia do modelowania kosztów efektywności klinicznej oraz wysokie koszty uzyskania efektu zdrowotnego. Stanowiska tego nie podzielił Prezes Agencji wydając rekomendację pozytywną (nr 21/2019 z dnia 05.04.2019 r.).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Rydapt jest wskazany: w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia - AML) z mutacją genu FLT3, a także - w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

Dowody naukowe

Ograniczone dowody naukowe, pochodzące przede wszystkim z jednoramiennych prób klinicznych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej nie dostarczają dowodów naukowych umożliwiających dokonanie porównania skuteczności midostauryny z technologiami opcjonalnymi. Brak jest badań z najwyższego poziomu wiarygodności, które pozwoliłyby na określenie rzeczywistego wpływu leku na oceniane punkty końcowe, w tym na śmiertelność całkowitą.

Należy jednak zauważyć, że wnioskowane wskazania należą do rzadkich i w związku z tym przeprowadzenie badania RCT jest istotnie utrudnione.

Problem ekonomiczny

Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na [redacted] leku, przy [redacted] wskaźniku ICUR, także [redacted]. Jej stosowanie związane byłoby z [redacted]. Rekomendacje refundacyjne są w przeważającej części negatywne lub, rzadziej, warunkowo pozytywne.

[redacted]. Duża niepewność dotycząca efektów klinicznych stosowania leku obniża wiarygodność analiz.

Główne argumenty decyzji

Wnioskowane wskazania należą do rzadkich i zebranie właściwych dowodów naukowych jest utrudnione. Wprowadzenie [redacted] instrumentu dzielenia ryzyka, w postaci płacenia wyłącznie za pozytywny efekt terapii (w odniesieniu do median przeżycia/przeżycia bez progresji w poszczególnych podgrupach chorych), pozwoliłoby ograniczyć niepewność związaną ze słabością dowodów naukowych i [redacted] wprowadzenia nowej technologii.

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.4331.55.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: »Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)«”. Data ukończenia: 29 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o. o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 111/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 wstrzykiwacze, kod EAN: 07613421020880,*
 - *Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem, kod EAN: 07613421020897,*
- we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Hyrimoz nie podlegał dotychczas bezpośredniej ocenie Agencji w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, podlegały jej natomiast inne leki biologiczne, w tym Humira - lek referencyjny dla Hyrimoz. Adalimumab, golimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab, certolizumab pegol, iksekizumab i tofacytynib były oceniane w zakresie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” i, za wyjątkiem tofacytynibu i iksekizumabu, są obecnie finansowane ze środków publicznych w tym wskazaniu. Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Hyrimoz. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, w przypadku wydania pozytywnej zgody refundacyjnej dla leku Hyrimoz, będzie możliwe jego zastosowanie wyłącznie u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w sposób zadowalający na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Hyrimoz, będzie on dostępny w aptece na receptę z odpłatnością ryczałtową. Zmiana



kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz pociągnie za sobą zmiany w kształcie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”. Zgodnie z art. 2. pkt 18 ustawy refundacyjnej: program lekowy - program zdrowotny w rozumieniu art. 5 pkt 30 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych, lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu art. 5 pkt 35 tej ustawy. W przypadku zmiany kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz inne niż Hyrimoz leki zawierające adalimumab, finansowane ze środków publicznych, nie będą mogły być dalej podawane w ramach programu lekowego.

Dowody naukowe

Wszystkie wytyczne kliniczne zalecają rozpoczęcie leczenia biologicznego u pacjentów po niepowodzeniu standardowych DMARD lub NLPZ. Polskie wytyczne zalecają leczenie pacjentów z ŁZS zgodnie z wytycznymi europejskimi.

Wszystkie rekomendacje zalecają inhibitory TNF α jako leki biologiczne pierwszego wyboru u pacjentów z ŁZS, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Niektóre wytyczne warunkują możliwość zastosowania iTNF od zastosowania wcześniej co najmniej dwóch standardowych DMARD (np. NICE 2017).

Ze względu na potencjalne konsekwencje dla bezpieczeństwa, w tym w szczególności immunogenność, nie zaleca się automatycznego zastępowania nieidentycznych produktów biologicznych. Wynika to z obaw, jakie mogą wiązać się z taką zmianą, w szczególności zaś dotyczy to możliwości zmniejszenia skuteczności klinicznej oraz wystąpienia działań niepożądanych, które mogą być indukowane przez podany lek (Mullard A., Can next – generation antibodies offset biosimilar competition, “Drug Discovery” 11/2012, pp. 426-428., Recommendations on the use of biological medicinal products: Substitution and related healthcare policies, European Biopharmaceutical Enterprises, 26 stycznia 2011). Zamiana leków biologicznych może narażać pacjentów na ryzyko nieskuteczności, ze względu na możliwość rozwoju immunogenności (Schneider C. K., Biosimilars in rheumatology: the wind of change, “Annals of the Rheumatic Diseases” 72(3)/2013, pp. 315- 318).

Na potrzeby przeprowadzenia przeglądu systematycznego oraz porównania skuteczności i bezpieczeństwa ADA z odpowiednimi komparatorami, wyodrębniono trzy subpopulacje: A – pacjenci z ŁZS niespełniający kryteriów włączenia do obowiązującego programu lekowego B.35., B – pacjenci

kwalifikujący się do PL B.35., C – pacjenci wykluczeni z PL B.35. na skutek zbyt długiego czasu leczenia lub utrzymującej się odpowiedzi na leczenie.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie (IS) przewagę ADA±ksLMPCh nad PLC±ksLMPCh w zakresie większości punktów końcowych dotyczących jakości życia w populacji A. Dla populacji B wykazano jedynie IS wyższość ADA nad INF w ocenie domeny zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36. W populacji C nie oceniano jakości życia.

W zakresie odpowiedzi na leczenie, ADA prezentuje IS przewagę w populacji A nad PLC±ksLMPCh we wszystkich punktach końcowych wskazanych jako istotne klinicznie przez ekspertów: ACR20, ACR50, ACR70, PsARC, DAS-28. Dla populacji B nie dowiedziono IS różnic w skuteczności ADA vs ETA i vs INF na podstawie włączonych badań pierwotnych. Do oceny skuteczności w populacji C posłużono się częstością występowania nawrotów po przerwaniu leczenia biologicznego oraz czasem do wystąpienia nawrotu. Nawrót choroby wystąpił u 76,9% do 83,3% pacjentów, a średni czas do jego wystąpienia to od 10,6 tyg. do 52 tyg.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo dla populacji C. Pomimo przeprowadzenia dodatkowego przeglądu systematycznego pod kątem oceny skuteczności w tej grupie, włączone badania nie są zgodne z predefiniowanym schematem PICO w zakresie populacji, interwencji oraz komparatora. Należy zauważyć, że populacja C stanowi dużą część docelowej populacji, w której produkt leczniczy Hyrimoz ma być stosowany po objęciu refundacją, a wnioskowanie dla tej grupy w zasadzie jest niemożliwe.

Problem ekonomiczny

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził osobne modelowanie dla trzech subpopulacji stanowiących łącznie populację docelową. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wprowadzenie adalimumabu do refundacji aptecznej w miejsce refundacji w ramach programu lekowego, wiąże się z wyższymi kosztami, ale również z korzystniejszymi efektami zdrowotnymi. Z przeprowadzonej analizy wnioskodawcy wynika, że wnioskowana technologia jest [redacted] w każdym z uwzględnionych porównań. Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu refundacji leku Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanym wskazaniu [redacted].

Przeprowadzona analiza wrażliwości kluczowych parametrów modelu wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia populacyjne. Największym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej przez wnioskodawcę. Wnioskodawca przyjął założenie, że rozpoczęcie

finansowania leku Hyrimoz w ramach wykazu otwartego spowoduje zaprzestanie refundacji pozostałych leków zawierających ADA w ramach PL B.35, natomiast nie wyjaśnił, w jaki sposób leczeni będą pacjenci, którzy do tej pory stosowali adalimumab w ramach tego programu.

Główne argumenty decyzji

Podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu refundacji leku Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanym wskazaniu spowoduje, zgodnie z przedstawionymi szacunkami, [REDACTED].

Ewentualna zmiana kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz pociągnie za sobą zmiany w kształcie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”. Inne niż Hyrimoz produkty lecznicze zawierające adalimumab finansowane aktualnie ze środków publicznych (Humira, Amgevita, Imraldi) nie będą mogły być dalej finansowane w ramach programu lekowego.

Uwagi Rady:

Rada uważa za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, zmierzających do zwiększenia jego dostępności dla pacjentów, zmiany kryteriów oceny aktywności, zmiany kryteriów wyłączenia (usunięcie ograniczeń czasu stosowania produktów leczniczych, usunięcie kryterium niskiej aktywności choroby utrzymującej się >12-15 mies.). Ponadto, Rada proponuje usunięcie wymogu wykonywania licznych badań – kwestie te powinny być zostawione do decyzji lekarza prowadzącego.

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.4330.15.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca”. Data ukończenia: 29 listopada 2019.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 395/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zmian w programie lekowym B.1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”, pod warunkiem uszczegółowienia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego o wskazanie stopnia ryzyka reaktywacji HBV, wynikającego ze stosowanej terapii u świadczeniobiorców z planowaną lub rozpoczętą terapią immunosupresyjną, w tym biologiczną, i/lub chemioterapią przeciwnowotworową.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zaproponowano zmiany w kwalifikacji do programu lekowego dotyczące rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do leczenia i uporządkowaniu zapisów dotyczących leczenia pacjentów w ramach programu lekowego.

Zmiany w zakresie kryteriów kwalifikacji obejmują:

- *ujednoczenie umożliwiającego kwalifikację do programu poziomu wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL, niezależnie od obecności antygenu HBe;*
- *możliwość zakwalifikowania do programu przy stwierdzeniu wirerii HBV DNA (niezależnie od poziomu) u:*
 - *świadczeniobiorców z planowaną lub rozpoczętą terapią immunosupresyjną, w tym biologiczną, i/lub chemioterapią przeciwnowotworową;*
 - *świadczeniobiorców, u których rozpoczyna się planowane leczenie zakażenia HCV;*
- *możliwość zakwalifikowania kobiet w trzecim trymestrze ciąży z wirerią HBV DNA powyżej 200 000 IU/ml, jeśli lekarz uzna to za zasadne.*

Zmiany w zakresie uporządkowania zapisów programu lekowego obejmują:

- *usunięcie z listy leków stosowanych w programie: interferonu rekombinowanego alfa-2a, interferonu rekombinowanego alfa-2b, naturalnego interferonu leukocytarnego i pozostawieniem interferonu*



pegylowanego alfa-2a (zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 w sprawie wykazu leków refundowanych interferony inne niż pegylowany alfa-2a nie są refundowane);

- wskazanie, że w przypadku braku przeciwwskazań leczenie powinno być rozpoczynane od interferonu pegylowanego alfa-2a;
- wskazanie, że adenofowir lub lamiwudyna mogą być stosowane tylko w przypadku niemożności zastosowania entekawiru lub tenofowiru (dotychczas możliwość zastosowania adenofowiru lub lamiwudyny była uzależniona od obecności antygenu HBe);
- usunięcie możliwości stosowania terapii skojarzonej analogiem nukleotydom i nukleozydom;
- ujednoczenie badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu, niezależnie od stosowanej substancji, poprzez dodanie oznaczenia: antygenu HBs, przeciwciał anti-HCV, przeciwciał anti-HIV, poziomu mocznika w przypadku kwalifikacji do leczenia analogiem nukleotydom i nukleozydom, analogicznie jak przy kwalifikacji do leczenia interferonem;
- dodanie konieczności oznaczenia antygenu HBsAG metodą ilościową w dniu rozpoczęcia leczenia interferonem;
- usunięcie konieczności oznaczenia wiogramu (lekooporność) przy kwalifikacji do leczenia analogiem nukleotydom i nukleozydom.

Dowody naukowe

Leczenie przeciwwirusowe chorych z HBV DNA pow. 2 000 IU/ml istotnie zmniejsza ryzyko marskości wątroby oraz pierwotnego raka wątroby.

PEG-IFN- α 2a charakteryzuje się szczególną skutecznością w przewlekłych zakażeniach typu B wywołanych dominującym w Polsce (> 70%) genotypem A. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie PEG-IFN- α 2a należy zastosować entekawir lub tenofowir. Lamiwudyna i adenofowir nie powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu ze względu na niską barierę genetyczną, niosącą ze sobą ryzyko selekcji szczepów opornych. Zapewnienie profilaktyki reaktywacji HBV bezpośrednio przed i w trakcie leczenia zakażenia HCV eliminuje ryzyko reaktywacji HBV. Wdrożenie leczenia u kobiet w III trymestrze ciąży z wysoką wiremią (HBV DNA pow. 200 000 IU/ml), poprzez istotne obniżenie stężenia wirerii HBV na okres okołoporodowy powoduje zmniejszenie ryzyka transmisji wertykalnej zakażenia HBV (Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HBV 2018 (Flisiak R. *Terapia* 2018, 12: 54-63).

Obecność HBV DNA u chorych kwalifikowanych do terapii immunosupresyjnych, biologicznych czy chemioterapii stwarza ryzyko reaktywacji HBV u pacjentów otrzymujących leki o wysokim lub średnim ryzyku reaktywacji. (Rekomendacje

Grupy Roboczej Profilaktyki reaktywacji HBV (Pawłowska M.: Clin. Exp. Hepatol 2019; 5,3:195-202).

W przedłożonych propozycjach zmian w programie lekowym nie sprecyzowano stopnia ryzyka reaktywacji HBV, zależnie od stosowanych terapii immunosupresyjnych, biologicznych czy chemioterapii. Pacjenci otrzymujący leki o niskim ryzyku reaktywacji HBV, zgodnie z rekomendacjami Grupy Roboczej Profilaktyki reaktywacji HBV powinni podlegać monitorowaniu.

Problem ekonomiczny

Wprowadzenie zmian w zakresie:

- ujednolicenia progu HBV DNA;*
- dodania możliwości zakwalifikowania (niezależnie od poziomu wiremii) świadczeniobiorców z planowaną terapią immunosupresyjną;*
- dodania możliwości zakwalifikowania (niezależnie od poziomu wiremii) świadczeniobiorców rozpoczynających planowane leczenie HCV;*
- dodania możliwości zakwalifikowania kobiet w trzecim trymestrze ciąży z wiremią HBV DNA powyżej 200 000 IU/ml, jeśli lekarz uzna to za zasadne;*

spowoduje, zgodnie z opiniami ekspertów, wzrost populacji leczonej o 174 osoby w pierwszym roku i o 183 osoby w drugim roku refundacji. Spowoduje to inkrementalny wzrost wydatków NFZ o ok. 485 tys. zł w pierwszym roku i o ok. 508 tys. zł w drugim roku. Pozostałe zmiany nie wpłyną na budżet płatnika.

Główne argumenty decyzji

Proponowane zmiany w zapisach programu są zgodne z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HBV 2018 i Grupy Roboczej Profilaktyki reaktywacji HBV. Ich wprowadzenie nie spowoduje znaczącego zwiększenia obciążeń płatnika publicznego.

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.4606.929.2019.MN, IK: 1748684.

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.4320.22.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: »Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)«”. Data ukończenia: 4 grudnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 396/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku
w sprawie oceny zmian w programie lekowym B.93. „Piksantron
w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego B.93. „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”, pod warunkiem obniżenia ceny leku oraz dokonania zmian redakcyjnych w przypadku zmiany oznaczonej numerem 1.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Proponowane są następujące zmiany w kwalifikacji do programu lekowego:

- 1. zastąpienie zapisu „LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO” zapisem „LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO; wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują)”*,
- 2. usunięcie zapisu: prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego i narządów wewnętrznych,*
- 3. usunięcie zapisu: „wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony”*,
- 4. usunięcie zapisu: „brak przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie uzyskania odpowiedzi na leczenie”.*

Pozostałe elementy kwalifikacji do programu lekowego oraz dawkowanie, określenie czasu leczenia w programie, kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu, kryteria zakończenia udziału w programie, badania przy kwalifikacji i monitorowanie leczenia, mają pozostać bez zmian.

Ze względu na niezgodność zaproponowanej terminologii z ChPL i aktualną nomenklaturą, zmiana opisana w punkcie 1. wymaga modyfikacji i, zdaniem Rady, powinna brzmieć: „oceniana metodą echokardiograficzną LVEF \geq 45%; niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego”.



Dowody naukowe

Piksantron jest antracykliną o zmniejszonej kardiotoxycznosci, ale nie są znane odległe jego skutki dla serca (dotychczas nie opublikowano, rozpoczętego w 2015 roku, badania Uniwersytetu we Freiburgu).

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu została oparta o analizę rekomendacji światowych: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i European Society of Medical Oncology (ESMO) oraz polskich (PTOK) wytycznych praktyki klinicznej, opinię eksperta oraz na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Pixuvri.

W wytycznych NCCN 2019, ESMO 2015, ESMO 2018 i PTOK 2013 dot. chłoniaków z komórek płaszczki i chłoniaków Burkitta nie odniesiono się do proponowanego zapisu (brak odniesienia do leczenia z zastosowaniem piksantronu). W rekomendacjach ESMO 2017 odnaleziono informację, iż ocena czynności serca (LVEF) jest wymagana u pacjentów, u których planowane jest leczenie. W rekomendacjach PTOK 2013, dotyczących chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, wskazano, że przed podjęciem leczenia chorych w podeszłym wieku należy, oprócz oceny stopnia zaawansowania choroby (Ann Arbor) i czynników rokowniczych (IPI), dokonać oceny wydolności serca, z uwzględnieniem frakcji wyrzutowej. W przypadku obecności przeciwwskazań (frakcja wyrzutowa <50% lub istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć immunochemioterapię bez antracykliny. W żadnych z wymienionych rekomendacji nie odniesiono się bezpośrednio do proponowanych zmian dotyczących wartości progowej frakcji wyrzutowej lewej komory w odniesieniu do piksantronu.

Zgodnie z ChPL Pixuvri: „doświadczenie dotyczące stosowania piksantronu jest ograniczone do pacjentów z LVEF \geq 45%, dla większości chorych wartość tego parametru była \geq 50%. Doświadczenie dotyczące podawania produktu Pixuvri u pacjentów z większego stopnia zaburzeniem czynności serca jest ograniczone i takie leczenie można podjąć wyłącznie w kontekście badania klinicznego”.

Zgodnie z informacjami z ChPL: do badania, na podstawie którego oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania piksantronu „włączono pacjentów, którzy odpowiedzieli na wcześniej stosowane leczenie antracykliną [potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR lub PR)]”. Natomiast w zakresie bezpieczeństwa, w ramach „specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania” zwrócono uwagę, iż „(...), wcześniejsze leczenie antracyklinami lub antracenedionami, (...) mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na serce. Kardiotoxycznosc po produkcji Pixuvri może wystąpić niezależnie od tego, czy obecne są sercowe czynniki ryzyka”.

W ChPL Pixuvri nie odniesiono się do procedury przeszczepienia komórek macierzystych.

W rekomendacjach ESMO 2017 nadmieniono, że u pacjentów z nawrotowym DLBCL zastosowanie piksantronu wykazywało „pewną” skuteczność, a także, że w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji można rozważyć chemioterapie z zastosowaniem piksantronu.

W opinii eksperta, wprowadzenie zmian jest zasadne. „Zgodnie z ChPL lek może być stosowany u pacjentów z wyrównaną niewydolnością krążenia, co odpowiada klasie 1. i 2. wg klasyfikacji NYHA oraz ze stabilną chorobą wieńcową”.

„Dopuszczone jest stosowanie cytostatyków, w tym piksantronu, u pacjentów ze stężeniem kreatyniny $<1,5 \times \text{GGN}$, bilirubiny $<1,5 \times \text{GGN}$, AST i ALT $<2-2,5 \times \text{GGN}$ ”.

„Czas trwania odpowiedzi CR lub PR co najmniej 6 miesięcy na wcześniejsze leczenie antracyklinami nie wpływa na skuteczność leczenia piksantronem w kolejnej linii”.

„Lek ze względu na profil kardi toksyczności może być stosowany u osób starszych, które często nie są kandydatami do leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych”.

Według eksperta, wprowadzenie wszystkich powyższych zmian spowoduje zwiększenie liczby chorych objętych leczeniem o maksymalnie 50%.

Problem ekonomiczny

Na podstawie opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, można zakładać najwyżej 50% wzrost populacji pacjentów kwalifikujących się do zmodyfikowanego programu lekowego. Roczne wydatki na refundację piksantronu w ww. programie lekowym, również wzrosną.

Główne argumenty decyzji

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu została oparta o analizę światowych (NCCN, ESMO) i polskich (PTOK) wytycznych praktyki klinicznej, Charakterystykę Produktu Leczniczego Pixuvri oraz opinię eksperta.

Zmiana oznaczona symbolem 1. w proponowanym kształcie nie jest precyzyjna. Znacznemu zwiększeniu liczby pacjentów powinno towarzyszyć obniżenie ceny produktu leczniczego.

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.4604.1190.2019.AP z dnia 3 listopada 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.4320.33.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: »Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)«”. Data ukończenia: 04.12.2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 397/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku

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

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

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 3 500 nowych przypadków raka szyjki macicy, a około 1 850 kobiet rocznie z tego powodu umiera (dane na 2012 r.).

Opinia dotyczy stosowania wnioskowanej technologii we wskazaniu: rozsiały gruczołowy rak szyjki macicy. Dotychczasowe leczenie obejmowało paklitaksel w połączeniu z cisplatyną. Pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia za pomocą radioterapii i leczenia miejscowego. Planowane jest dołączenie leku Avastin, podawanego co 21 dni w postaci infuzji dożyłnej, w dawce 15 mg/kg m.c., do schematu paklitaksel+cisplatyna.

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 topotekanem (u chorych, które nie mogą być leczone związkami platyny). Wnioskowane wskazanie zawiera się więc we wskazaniu rejestracyjnym.

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 (mediana 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 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 rozsianego oraz nawracającego raka szyjki macicy. Są to zalecenia silne, oparte na dowodach wysokiej jakości; są też pośrednim dowodem na przewagę korzyści zdrowotnych w stosunku do ryzyka.

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 m.in.: 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 czy też powikłania w gojeniu się ran.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można więc założyć, że pozytywna ocena dotyczy także 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.

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. Według

oszacowań ekspertów przewidywana liczebność populacji docelowej może wynieść 50-100 do nawet 200 osób.

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

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.422.103.2019 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Data ukończenia: 4 grudnia 2019 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 398/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty
(ICD-10: C84.0)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolka à 50 mg, we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0), pod warunkiem wykazania ekspresji antygenu CD30.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ziarniniak grzybiasty należy do pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T, zaliczanych do nowotworów z dojrzałych komórek T, będących chłoniakami nieziarnicznymi (chłoniakami nie-Hodgkina). Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wnioskowana terapia dotyczy pacjenta dorosłego, który był leczony dotychczas innymi metodami: PUVA, metotreksat i beksaroten, brachyradioterapia (na pojedyncze zmiany). Dodać należy, że produkt leczniczy Adcetris w omawianym wskazaniu uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedno badanie RCT (ALCANZA) porównujące brentuksymab vedotin z beksarotenenem lub metotreksatem (BV vs BX/MTX) w populacji pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym, w tym 97 (76%) z ziarniniakiem grzybiastym i 31 (24%) z pierwotnym skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. W grupie pacjentów BV w porównaniu z grupą BX/MTX uzyskano istotnie wyższy odsetek długotrwałej odpowiedzi na leczenie, trwającej co najmniej 4 miesiące (ORR4), tj. 56% vs 13% po 22,9 miesiącach obserwacji w ocenie niezależnej komisji oraz 61% vs 8% po 33,9 miesiącach obserwacji badacza. W grupie BV uzyskano również istotnie więcej całkowitych odpowiedzi (CR) na leczenie po 22,9 miesiącach obserwacji (16% vs 2%), istotnie statystycznie wydłużenie czasu do następnego leczenia (w grupie BV mediana TTNT była ponad



2-krotnie dłuższa niż w grupie BX/MTX, tj. 14,3 mies. vs 5,5 mies., $p < 0,001$; okres obserwacji 22,9 miesięcy) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), które było ponad 4-krotnie dłuższe zarówno w ocenie badacza (15,7 vs 3,6), jak i niezależnej komisji (16,7 vs 3,5). Stwierdzono również istotny statystycznie wpływ leczenia BV na poprawę jakości życia pacjentów leczonych BV w porównaniu z BX/MTX.

Lek jest zarejestrowany u chorych z ekspresją antygenu CD30.

Szereg wytycznych klinicznych zaleca stosowanie BV w zaawansowanym stadium ziarniniaka grzybiastego. W wytycznych Grupy polskich ekspertów z 2018 roku wskazano, że w stadium ziarniniaka grzybiastego IIB i wyższym leczenie BV powinno się preferować w stosunku do terapii BX/MTX, ze względu na wyższą skuteczność tego pierwszego. W wytycznych amerykańskich National Comprehensive Cancer Network z 2019 roku wśród terapii preferowanych w leczeniu ziarniniaka grzybiastego znalazł się m. in. BV. W wytycznych European Society for Medical Oncology z 2018 roku (ESMO) wskazano, że w II linii leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IIB rekomenduje się, m.in. BV, gemcytabinę, liposomalną doksorubicynę, chemioterapię kombinowaną. W wytycznych British Association of Dermatologists z 2018 roku wskazano, że brentuksymab jest skuteczną metodą w przypadku nawrotowego ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IB i wyższym, z ekspresją CD30.

Bezpieczeństwo stosowania

W grupie BV w porównaniu z BX/MTX ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (86% vs 71%) oraz prowadzących do zaprzestania terapii (24% vs 8%) było istotnie statystycznie wyższe. Istotnie częściej wystąpiła neuropatia obwodowa (67% wśród pacjentów leczonych BV, w tym neuropatia obwodowa 3. stopnia u 9% pacjentów). W momencie ostatniej oceny (mediana okresu obserwacji 22,9 mies.) u 82% pacjentów leczonych BV ze stwierdzoną neuropatią obwodową zaobserwowano jej ustąpienie lub poprawę o ≥ 1 . stopień.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z informacją na stronie EMA u pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym zaobserwowano klinicznie znaczącą korzyść, w porównaniu z leczeniem BX/MTX. EMA zauważyła ponadto, że ogólny profil bezpieczeństwa Adcetris był możliwy do zaakceptowania, a korzyści płynące ze stosowania Adcetris przewyższają ryzyko.

Konkurencyjność cenowa

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt wnioskowanej terapii dla NFZ jest wysoki. W obliczeniach wykorzystano dane nt. kosztów ewentualnego komparatora w USA, tymczasem rzeczywisty koszt leku w Polsce może się znacząco różnić.

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

Koszty 3-miesięcznej terapii lekiem Adcentris dla szacowanej grupy pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (38 osób) są wysokie. Oszacowania nie uwzględniają jednak ewentualnych RSS oraz oparte są na kosztach leku w USA, a rzeczywisty koszt leku w Polsce może się znacząco różnić.

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

Potencjalna technologia alternatywna - produkt leczniczy Poteligeo (mogamulizumab) jest zarejestrowany przez EMA we wnioskowanym wskazaniu, jednak nie jest zalecany przez NCCN w końcowym stadium zaawansowania choroby, na którym może znajdować się pacjent wnioskujący o RDTL.

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.422.102.2019 „Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu ziarniak grzybiasty (ICD-10: C84.0). Data ukończenia: 4 grudnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 399/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji dla problemu zdrowotnego: rak płuca

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie modelowy schemat programów polityki zdrowotnej dotyczących wczesnego wykrywania raka płuca z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK) oraz modelowe rozwiązania przedstawione w raporcie AOTMiT „Wczesne wykrywanie raka płuca z wykorzystaniem NDTK”.

Uzasadnienie

Rak płuca, jako drugi co do częstości występowania, nowotwór złośliwy w Polsce stanowi istotny problem kliniczny i społeczny. Jest on najczęściej rozpoznawany w stadiach zaawansowanych, stąd programy mające na celu jego wczesne wykrywanie budzą ogromne zainteresowanie. Rada wydała dotychczas 15 opinii dotyczących PPZ z przedmiotowego zakresu, w tym 8 warunkowo pozytywnych oraz 7 negatywnych. Do analizy, stanowiącej część raportu AOTMiT, włączono 10 najaktualniejszych rekomendacji/wytycznych dotyczących NDTK.

Wszystkie uwzględnione rekomendacje (konsensus ekspertów – Polska 2018; USPSTF 2014; ESTS 2017; ERS/ESR 2015; ESMO 2014; CHEST 2018; ATS 2017; NCCN 2020; ATTUD/SRNT 2016; ASCO 2015) wskazują NDTK jako najlepszą metodę prowadzenia przesiewu nakierowanego na wczesne wykrycie raka płuca. Autorzy wytycznych zalecają aby program przesiewowy obejmował osoby, które powinny spełniać określone kryteria włączenia. Kryteria te zostały szczegółowo omówione w raporcie AOTMiT.

Wyniki odnalezionych przez analityków AOTMiT metaanaliz wskazują na redukcję śmiertelności z powodu raka płuca przy użyciu NDTK w programach przesiewowych, w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami, choć w niektórych starszych metaanalizach wyniki nie były istotnie statystycznie. W najbardziej aktualnym przeglądzie Huang 2019 do metaanalizy włączono 9 RCT, w których znalazły się także najnowsze wyniki z dużego badania NELSON. Wskaźnik RR redukcji ryzyka zgonu z powodu raka płuca oszacowany dla kobiet wyniósł 0,61 ($p=0,0054$) a dla mężczyzn 0,74 ($p=0,0003$). Po zastosowaniu



przesiewu w postaci badania NDTK nie wykazano, natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności ogólnej. Uczestnictwo w przesiewie wiąże się z przyjęciem dawki promieniowania jonizującego o wartości do 3 mSv (zazwyczaj 1,5-2,0 mSv), co jest wartością zbliżoną do średniej rocznej dawki promieniowania naturalnego przyjmowanego przez mieszkańca Polski. Z prowadzeniem przesiewu wiąże się bardzo wysoki odsetek wyników fałszywie-pozytywnych. Pomimo tego ocenia się, że przesiew pod kątem wykrycia raka płuca z użyciem NDTK cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa dla uczestników.

Raport AOTMiT zawiera rekomendacje przydatne dla tworzenia programów polityki zdrowotnej dotyczących omawianego zagadnienia. Za najważniejsze Rada uważa:

- 1) Programy powinny odnosić się do punktów końcowych takich jak: poprawa wykrywalności raka płuca na wczesnym etapie; udostępnienie interwencji antynikotynowej osobom biorącym udział w programie; rozpowszechnienie informacji o trwającym programie przy użyciu materiałów informacyjno-edukacyjnych; odsetek osób spełniających kryteria włączenia
- 2) Populacja, która jest zalecana do objęcia przesiewem z użyciem NDTK, musi spełniać określone kryteria, tj.: wiek między 55 a 74 rokiem życia, konsumpcja tytoniu wynosząca ≥ 30 paczkolet, a w przypadku porzucenia palenia, okres abstynencji tytoniowej ≤ 15 lat.
- 3) Planowane interwencje w zakresie PPZ powinny obejmować: przesiew z użyciem NDTK; interwencję antynikotynową obejmującą osoby włączone do programu oraz działania szkoleniowe personelu medycznego w omawianym zakresie.
- 4) Zakończenie udziału uczestnika w programie może nastąpić na drodze: wykrycia potencjalnego raka płuca i skierowania pacjenta na dalszą diagnostykę, zgłoszenie przez uczestnika chęci zakończenia udziału w PPZ oraz zakończenia realizacji samego PPZ.
- 5) Realizacją PPZ powinien zająć się zespół wielodyscyplinarny, składający się m.in. ze specjalistów w dziedzinach: onkologii, pulmonologii oraz radiologii, przy czym nie jest bezwzględnie wymagany udział całego zespołu w podejmowaniu decyzji dotyczących prawidłowych wyników badania NDTK.
- 6) Wymagania sprzętowe z zakładają korzystanie z aparatu minimum 16-rzędowego, przy jednoczesnym zastosowaniu zasad ALARA oraz MIP.
- 7) Sposób monitorowania oraz ewaluacji powinien być zgodny z wydanymi opiniami Prezesa Agencji odnośnie PPZ oraz rekomendacjami w powyższym zakresie.

- 8) *Koszty jednostkowe oraz koszty całkowite programów przesiewowych raka płuca powinny odpowiadać rzeczywistym potrzebom uwzględnionym w rekomendacjach.*
- 9) *Organizator programu polityki zdrowotnej powinien, w porozumieniu z NFZ, zapewnić dalszą opiekę nad pacjentami, u których, w wyniku badania przesiewowego, stwierdzono istotne zmiany chorobowe. Raport wymaga zatem uzupełnienia o narzędzia wspomagające przy oszacowaniu, wynikających z badania przesiewowego, obciążeń dla systemu opieki zdrowotnej.*

Rada uważa za wysoce zasadne upublicznienie raportu AOTMiT i modelowego schematu programu polityki zdrowotnej, dotyczącego omawianych zagadnień.

Rada uważa za zasadne stworzenie przez AOTMiT raportu i modelowego schematu programu polityki zdrowotnej, dotyczącego uzależnienia od tytoniu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48aa ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem raportu w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów „Wczesne wykrywanie raka płuca z wykorzystaniem NDTK”. Warszawa, październik 2019.