



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.6.2020.MKZ

Protokół nr 4/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 27 stycznia 2020 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Maciej Karaszewski
4. Adam Maciejczyk
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski – prowadził posiedzenie
7. Tomasz Pasierski
8. Jakub Pawlikowski
9. Janusz Szyndler
10. 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 Kisqali (rybocyclib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)”..
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”..
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu: fenyloketonuria.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Hizentra (immunoglobulinum humanum normale (SCIg)) w ramach programu lekowego Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.



7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a u pacjentów pediatrycznych, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41).
9. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji „obrzęku limfatycznym po leczeniu raka piersi” wraz z odniesieniem do modelowego rozwiązania pn. „Profilaktyka obrzęku limfatycznego po leczeniu raka piersi”.
10. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
11. Zakończenie posiedzenia.

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

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) zatwierdziła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Kisqali (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. raka piersi, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W ramach dyskusji Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk, Maciej Karaszewski, Janusz Szyndler, Jakub Pawlikowski oraz Michał Myśliwiec sformułowali finalną wersję stanowiska Rady, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Keytruda (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W trakcie dyskusji Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski oraz Michał Myśliwiec uzupełnili treść zaproponowanego stanowiska, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił dane z raportu dot. oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu: fenyloketonuria, a propozycję stanowiska Rady przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W wyniku dyskusji, w której uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Maciej Karaszewski, Anna Gręziak oraz Janusz Szyndler sformułowana została końcowa wersja stanowiska Rady, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Cabometyx (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. raka wątrobowokomórkowego.

Ze względu na chwilową nieobecność Rafała Niżankowskiego, prowadzenie posiedzenia przejął Michał Myśliwiec.

Rada wysłuchała dopuszczonego do udziału w posiedzeniu eksperta.

W trakcie przedstawiania stanowiska przez eksperta na salę wrócił Rafał Niżankowski i objął prowadzenie posiedzenia.

Następnie Rada wysłuchała dopuszczonego do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska głos zabrali: Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler, Adam Maciejczyk, Tomasz Pasierski oraz Maciej Karaszewski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (9 osób obecnych, Jakub Pawlikowski nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raport w sprawie leku Hizentra (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski, Anna Gręziak oraz Michał Myśliwiec, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Posiedzenie opuścił Adam Maciejczyk.

Ad 7. We wstępnej dyskusji w sprawie produktu leczniczego Calcort (import docelowy) we wskazaniu dot. dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a głos zabrali: Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec oraz Rafał Niżankowski, po czym analityk Agencji podsumował raport.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W formułowaniu końcowej wersji stanowiska Rady udział wzięli: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski oraz Michał Myśliwiec, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 4 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Keytruda (RDTL) we wskazaniu: wielogniskowy mięsak naczyń kości, a propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji streścił raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w „obręku limfatycznym po leczeniu raka piersi”.

Propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

Wobec braku odmiennych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Przeprowadzono losowania składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniach: 17.02.2020r., 24.02.2020r., 02.03.2020 r., 09.03.2020 r., 16.03.2020 r., 23.03.2020 r., 30.03.2020 r., 06.04.2020 r., 14.04.2020 r., 20.04.2020 r., 27.04.2020 r.

Ad 11. Prowadzący zakończył posiedzenie się o godzinie 14:50.



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 6/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku
w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu
lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 05909991336769, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów CDK 4/6, grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia jego ceny.

Rada, uznaje za zasadne objęcie leku refundacją jedynie po obniżeniu ceny leku poniżej ceny jego głównego komparatora.

Rada nie zgłasza uwag do zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem zdrowotny

W Polsce średnia zapadalność na raka piersi od początku lat 80-tych XX wieku wzrasta we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet.

Ważnym czynnikiem predykcyjnym u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne, natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem.

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. cyclin-dependent kinase, CDK) 4 i 6. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein, pRb).

Produkt Kisqali jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor positive, HR),



bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne. U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH).

Produkt leczniczy Kisqali był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. W 2019 roku Agencja uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), w raku piersi, w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, pod warunkiem stosowania u chorych w dobrym stanie ogólnym, z rakiem zaawansowanym, obecnością receptorów

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Kisqali w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)” Program lekowy B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” dotyczył leczenia zaawansowanego raka piersi rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u kobiet w wieku pomenopauzalnym. W swojej opinii Agencja nie rekomendowała objęcia refundacją rybocyklibu, uzasadniając, że dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych rybocyklibu w opiniowanym wskazaniu. Analiza ekonomiczna wykazała, że po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowana terapia jest efektywna kosztowo. Jednakże ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia oraz niepewności związanej z modelowaniem wyników poza horyzont badania wyniki te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (RBC, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV, ang. fulvestrant) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. human epidermal growth factor receptor 2), hormonowrażliwym (HR+), uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

W analizie wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rybocyklibu (RBC) uwzględniono następujące badania:

- W zakresie zastosowania rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) - randomizowane badanie kliniczne – MONALEESA-3
- W zakresie zastosowania rybocyklinu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) - randomizowane badanie - MONALEESA-7

Porównanie bezpośrednio RBC + FLV vs FLV

Wykazano przewagę RBC + FLV nad FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby niezależnie od linii leczenia zarówno w ocenie badacza, jak i również w ocenie niezależnej komisji
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w terapii I linii oraz w terapii wczesnego nawrotu,
- wydłużenia przeżycia całkowitego,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie badacza, jak i również w ocenie niezależnej komisji.

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia.

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

Wykazano brak różnic pomiędzy terapią RBC + FLV oraz PALB + FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji,
- wydłużenia przeżycia całkowitego,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza.

Porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniu dla porównania PALB + FLV vs FLV nie raportowano takich wyników.

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia, jednak porównanie to ze względu na dostępność danych było możliwe w oparciu o kilka pojedynczych punktów końcowych.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

Wykazano IS przewagę RBC + IA nad IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza, jak [REDACTED],
- wydłużenia przeżycia całkowitego,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza.

Wykazano przewagę terapii RBC + IA nad IA w odniesieniu do wydłużenia czasu do pogorszenia jakości życia (mediana była dłuższa o co najmniej 10%).

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

Wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + IA nad TMX w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA,
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi niezależnie od zastosowanego IA,

- wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi.

Nie oceniano jakości życia pacjentek.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Wykazano brak IS różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji,
- wydłużenia przeżycia całkowitego,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza.

Nie oceniano jakości życia pacjentek.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie RBC + FLV vs FLV

Dodanie RBC do terapii FLV IS zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3 i 4 stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. stopnia oraz tych przypisanych do schematu leczenia/podejrzewanych o związek z leczeniem. W grupie RBC + FLV niższy był odsetek pacjentek zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny oraz z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

W ramieniu RBC + FLV wyższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych 3. stopnia. Wykazano brak różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu IA było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz 3. i 4. stopnia. Odsetek pacjentek zaprzestających leczenia z powodu progresji choroby był niższy w grupie RBC + IA w porównaniu z grupą kontrolną.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu TMX było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Odsetek pacjentek zaprzestających terapii bez względu

na przyczynę był niższy w grupie RBC + IA niż w wśród pacjentek otrzymujących TMX.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Nie wykazano różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów ogółem, a także zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3/4 (zgłaszanymi z częstością odpowiednio $\geq 20\%$ i $\geq 2\%$) w zestawie danych zbiorczych, dla których częstość była wyższa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym były odpowiednio zakażenia, neutropenia, leukopenia, ból głowy, kaszel, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, wymioty, zaparcie, łysienie i wysypka oraz zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, hipofosfatemia i wymioty.

Problem ekonomiczny

Refundacja produktu leczniczego: Kisqali (rybocyklib) jest do zaakceptowania jedynie w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS.

Analiza wpływu na budżet wykazała [redacted] w wyniku objęcia refundacją wnioskowanego leku. Należy podkreślić, że wyniki oceny wpływu wprowadzenia wnioskowanej refundacji dla rybocyklibu obarczone są znaczną niepewnością, dotyczącą liczebności populacji docelowej, a także założeń przejęcia rynku przez wnioskowaną interwencję. Biorąc pod uwagę koszty terapii alternatywnych stosowanych w leczeniu raka piersi w Polsce, wyniki analizy wpływu na budżet zależą przede wszystkim od rozpowszechnienia terapii inhibitorami

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna terapii rybocyklibem. Należy podkreślić, że w analizie pośredniej wyników badań klinicznych nie wykazano przewagi ocenianej terapii w stosunku do zastosowania innych inhibitorów CDK 4/6.

Uwagi Rady

Rada podkreśla konieczność ujednolicenia zasad leczenia raka piersi.

Rada uważa za niedopuszczalne, zaproponowane przez Wnioskodawcę, utajnienie kluczowych informacji klinicznych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 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 analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.67.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklid) w ramach programu lekowego: B.9. »Leczenie raka piersi (ICD 10 C50)«”; Data ukończenia: 17.01.2020.

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 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku

w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%.

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego – wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie udziału w programie w przypadku stabilizacji choroby nowotworowej.

Rada [redacted] i uznaje za konieczne [redacted] do poziomu pozwalającego na uzyskanie [redacted] w każdej z analizowanych subpopulacji pacjentów.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126 w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie



płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”. Ministerstwo Zdrowia zleciło realizację niniejszego zlecenia z podziałem na subpopulacje pacjentów ze względu na odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1, w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$.

Dowody naukowe

Rak płuca stanowi około 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce, jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku.

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, blokującym receptor programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). Receptor PD-1 jest regulatorem aktywności limfocytów T, jego pobudzenie moduluje odpowiedź immunologiczną limfocytów T. Pembrolizumab hamując wiązanie PD-1 z PD-L1 i PD-L2 (ligandami wydzielanymi między innymi przez komórki nowotworowe) wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym ich odpowiedź przeciwnowotworową.

Analiza skuteczności klinicznej została oparta na badaniu RCT, w którym porównywano efektywność leczenia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym płuc. Analizę przeprowadzono w podgrupach pacjentów stratyfikowanych ze względu na ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych: $< 1\%$, 1-49% i $\geq 50\%$. Dodatkowo wykonano porównanie pośrednie oceniające efektywność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Porównanie stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu ze stosowaniem samej chemioterapii wykazało istotne statystycznie wydłużenie OS i PFS w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, także wśród wydzielonych z powyższej populacji podgrup pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 $< 1\%$, 1-49% i $\geq 50\%$. Nie wykazano natomiast istotnej różnicy dla OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, jednakże wykazano istotną statystycznie różnicę pod względem wpływu na PFS.

Porównanie efektywności

. Porównując profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego PEMBR+CP z CP wykazano istotnie statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym zarówno ogółem jak i 3–5

stopnia. Dla tego porównania, w grupie leczonej CP, wykazano również istotną statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 15\%$ pacjentów: biegunki i bólu stawów ogółem, oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia płuc. Leczenie PEMBR+CP w porównaniu z monoterapią PEMBR, w podgrupie pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, wiązało się ze istotną statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zaparc i nudności oraz immunologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3–5 pod postacią reakcji związanych z infuzją. Częstość duszności była wyższa w grupie stosującej się PEMBR w monoterapii.

Wytyczne kliniczne ESMO 2018 i NCCN 2019 wskazują, że w przypadku pacjentów niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ postępowaniem o najlepszej skuteczności jest terapia skojarzona pembrolizumabem oraz klasyczną chemioterapią opartą na platynie. W przypadku ekspresji PD-L1 powyżej 50% rekomenduje się monoterapię pembrolizumabem.

Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka płuca wskazują na zasadność jego stosowania (CADTH 2020, GBA, IQWiG 2019, SMC 2019). Rekomendacja NICE była pozytywna wyłącznie w ramach Cancer Drug Fund pod warunkiem ograniczenia czasu leczenia do 2 lat. W rekomendacjach wskazano na korzyść kliniczną ocenianego schematu (PEMBR + karboplatyna i paklitaksel/nab-paklitaksel) w porównaniu do standardowej chemioterapii w zakresie poprawy OS i PFS, z zastrzeżeniem o ograniczonych dowodach na skuteczność długoterminową. W rekomendacjach CADTH 2020, IQWiG 2019 oraz SMC 2019 stwierdzono ponadto, że brak jest dowodów na przewagę pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w porównaniu do stosowania pembrolizumabu w monoterapii w subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$.

Problem ekonomiczny

W analizie ekonomicznej przeprowadzono ocenę opłacalności pembrolizumabu skojarzonego z karboplatyną i paklitakselem, stosowanych w I linii leczenia u dorosłych pacjentów z rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania z brakiem wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego. Zgodnie z oszacowaniami ICUR () dla PEMBR+CP w porównaniu z samą chemioterapią zarówno w ogólnej populacji pacjentów, niezależnie od ekspresji PD-L1, jak i w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ był ustawowego progu opłacalności kosztowej. Z kolei dla subpopulacji z ekspresją PD-L1: 1-49% wartość ICUR .

Analiza ekonomiczna stosowanie skojarzonego leczenia pembrolizumabem z chemioterapią w miejsce monoterapii pembrolizumabem w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych jest [redacted]. Analiza wrażliwości wykazała, iż analiza ekonomiczna obarczona jest licznymi niepewnościami wynikającymi zarówno z [redacted], braku długookresowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tej technologii jak również brakiem badań bezpośrednio porównujących stosowanie PEMBR+CP z PEMBR podawanym w monoterapii w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane ze [redacted] z każdej analizowanej perspektywy [redacted] zarówno w populacji ogółem jak i w analizowanych subpopulacjach.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią w subpopulacjach pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 poniżej 1% oraz w przedziale 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest dowodów na efektywniejsze działanie leczenia skojarzonego w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Analiza ekonomiczna wykazała, że [redacted], stosowanie pembrolizumabu [redacted] w grupie chorych z PD-L1 1-49%. W związku z tym konieczna jest dalsze obniżenie ceny leku. Z uwagi na profil bezpieczeństwa proponowanego leczenia, wskazane jest ograniczenie możliwości stosowania ocenianej technologii w ośrodkach posiadających doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.

Uwagi Rady

Rada stoi na stanowisku, iż leczenie chorób nowotworowych przy pomocy kosztownych terapii, w szczególności immunoterapii, winno podlegać okresowej ocenie pod względem efektywności klinicznej i ekonomicznej. Każdy program lekowy powinien mieć swojego koordynatora, odpowiedzialnego za okresowe naukowe podsumowanie wyników i ich publikacje.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 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 analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.66/2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)«”. Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja 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: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 8/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku

w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu: fenyloketonuria

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz):

- *Mevalia PKU Motion Red Fruits 10, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021323,*
- *Mevalia PKU Motion Red Fruits 20, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698021309,*
- *Mevalia PKU Motion Tropical 10, płyn, 30x70 ml, kod EAN: 8008698021286,*
- *Mevalia PKU Motion Tropical 20, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698015476,*
- *Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20, płyn, 30x140 ml, kod EAN: 8008698024331,*

we wskazaniu: fenyloketonuria, w ramach jednej grupy limitowej dla wszystkich preparatów stosowanych w fenyloketonurii u pacjentów powyżej 3 r.ż. i wydawanie ich za odpłatnością ryczałtową.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Fenyloketonuria (PKU, ang. phenylketonuria) jest wrodzoną chorobą metaboliczną (ICD-10: E70.0 – Klasyczna fenyloketonuria, wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych). Jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest brakiem lub znacznym obniżeniem aktywności hydroksylazy fenyloalaninowej, enzymu warunkującego przemianę aminokwasu egzogenego fenyloalaniny (Phe, ang. phenylalanine) w tyrozynę. Konsekwencją tego zaburzenia jest nadmierne gromadzenie się Phe i fenyloketonów (hiperfenyloalaninemia, HPA) we krwi, płynach ustrojowych i innych tkankach prowadzące do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, manifestującego się upośledzeniem umysłowym i różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi.

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ≥ 3 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: E70.0 (klasyczna fenyloketonuria) wynosiła: 1 584 osób w 2017 r. i 1 613 osób w 2018 r. Spośród



pacjentów z fenylketonurią ogółem śsspż zrefundowano u 88% w 2017 r. i u 86% w 2018 r.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne śsspż Mevalia PKU Motion jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje postępowanie dietetyczne w fenylketonurii. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego śsspż. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność preparatu Mevalia PKU Motion. Jedyne dostępne badanie –

[REDACTED]

[REDACTED]

Włączone do przeglądu wnioskodawcy badania dotyczące komparatorów są badaniami wyższej jakości niż badanie dotyczące ocenianej interwencji, ponadto przedstawiono w nich wyniki dotyczące skuteczności komparatorów. Jednakże niejednorodność badań, m.in. ze względu na różnicę w ocenianych punktach końcowych, uniemożliwiła porównanie interwencji wnioskowanej z wybranymi komparatorami czy nawet wiarygodne wnioskowanie w oparciu o zestawienie wyników.

Zestawienie składu ocenianej interwencji i komparatorów wykazało pewne różnice, z których część może mieć znaczenie dla tolerancji i skuteczności leczenia. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, pacjenci mogą odnieść pewne dodatkowe korzyści ze stosowania śsspż Mevalia PKU.

Problem ekonomiczny

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, iż różnica między najtańszym a ocenianym preparatem wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują [REDACTED] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] w I roku refundacji i o ok. [REDACTED] w II roku refundacji śsspż Mevalia PKU Motion.

Główne argumenty decyzji

Ze względu na podobieństwo preparatu do innych, obecnych na rynku, Rada proponuje wspólną grupę limitową.

Rada uważa, iż należy odejść od dotychczasowego systemu tworzenia oddzielnych grup limitowych i wszystkie preparaty żywieniowe stosowane w fenylketonurii w analogicznej grupie wiekowej umieścić w jednej grupie limitowej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 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 analizy weryfikacyjnej nr OT.4330.18.2019 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion we wskazaniu: Fenylketonuria”. Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Dr. Schar AG/SPA.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Dr. Schar AG/SPA 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: Dr. Schar AG/SPA.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 9/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku

w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Cabometyx (kabozantynib), o tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003947,
- Cabometyx (kabozantynib), o tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 03582186003954,
- Cabometyx (kabozantynib), o tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., kod EAN: 03582186003961,

w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem dodatkowy mechanizm, wiążący finansowanie leku z efektami – tj. zwrot płatnikowi kosztów leczenia w przypadku nie osiągnięcia przez pacjenta mediany OS stwierdzanej w badaniu CELESTIAL (11,3 miesiąca).

Rada uważa, że program lekowy powinien mieć swojego koordynatora, odpowiedzialnego za okresowe naukowe podsumowanie wyników i ich publikację.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne (niedobór $\alpha 1$ –antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzyca.



Wniosek dotyczy refundacji produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)”. Warunkiem do zakwalifikowania do programu lekowego jest uprzednie nieskuteczne leczenie sorafenibem lub jego nietolerancja, pod warunkiem ustąpienia niepożądanych działań związanych z poprzednim leczeniem. Wnioskowane wskazanie do programu lekowego jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania kabozantynibu.

Dowody naukowe

Dostępne jest jedno badanie CELESTIAL — randomizowana, podwójnie zaślepiąca, kontrolowana placebo próba kliniczna u pacjentów z zaawansowanym HCC porównująca kabozantynib (+BSC) z placebo (+BSC), obejmująca również subpopulację pacjentów, których [redacted] wcześniejszą ogólnoustrojową terapią raka wątrobowokomórkowego był sorafenib. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie przyjmujących kabozantynib (+BSC) wyniosła 10,2 miesiące w odniesieniu do 8,0 miesiące w grupie placebo (+BSC) (HR=0,76 (95% CI: 0,65; 0,92)). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie kabozantynibu (+BSC) wyniosła 5,2 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie placebo (+BSC) (HR=0,44 (95% CI: 0,36; 0,52)). [redacted]

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo.

Wytyczne ESMO, NCCN, AHS rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii. Wytyczne EASL

podkreślają, iż w ostatnim czasie wykazano korzyści w zakresie przeżywalności u pacjentów stosujących kabozantynib w porównaniu z placebo, jednak w czasie pisania zaleceń nie było dostatecznie dojrzałych dowodów, aby zawrzeć lek w zasadniczej części zaleceń. Wytyczne AASLD nadmieniają, że badanie kliniczne dot. skuteczności kabozantynibu zostało zakończone, ale nie został on jeszcze zatwierdzony jako lek drugiego rzutu w leczeniu HCC. Natomiast wytyczne APASL zaznaczają, że wyniki dużych randomizowanych badań fazy III dla lenwatynibu (pierwsza linia) i kabozantynibu (druga linia) będą wkrótce dostępne.

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego. Do oszacowań

. Zgodnie z szacunkami KK w dziedzinie onkologii klinicznej populacja kwalifikująca się do leczenia kabozantynibem w zaawansowanym raku wątrobowo-komórkowym wynosi około 130 rocznie.

W wariancie najbardziej prawdopodobnym, w przypadku

Główne argumenty decyzji

1.

[REDAKCYJNE]

2. Wytyczne ESMO, NCCN, AHS rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii.

3.

[REDAKCYJNE]

Uwaga Rady

Rada uważa za niedopuszczalne, zaproponowane przez Wnioskodawcę, utajnienie kluczowych informacji klinicznych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 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 analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.65.2019 „Wnioski o objęcie refundacją leków Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego »Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)«”. Data ukończenia: 17.01.2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.
2. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen 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: Ipsen Poland Sp. z o. o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 10/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku
w sprawie oceny leku Hizentra (immunoglobulinum humanum
normale (SClg)) w ramach programu lekowego
„Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach
neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1,
G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SClg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 50 ml, kod EAN: 05909991067380;*
- *Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SClg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990869657;*
- *Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SClg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909990869541;*
- *Hizentra, Immunoglobulinum humanum normale (SClg), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990869572,*

w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu najtańszego preparatu dożylnych immunoglobulin lub zastosowanie odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka. Stan pacjenta powinien być oceniany co miesiąc, z decyzją o kontynuacji i dawce Hizentry.

Rada proponuje zmianę tytułu programu na „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) w ramach obecnie realizowanego programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4,



G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”, z użyciem dożylnych immunoglobulin (IVIg). Program ten otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM w 2014 roku. Zarejestrowane wskazanie leku Hizentra obejmuje: leczenie pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP), jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg.

Obecnie lek Hizentra jest refundowany w Polsce w ramach programów leczenia pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (B.17) oraz u dorosłych (B.62).

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna jest to przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny, powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. CIDP jest zaliczana do chorób rzadkich (Orphanet 2018); występuje u 1 na 100 000 mieszkańców w różnym wieku (10% chorych stanowią dzieci). Objawy rozwijają się w okresie od kilku (>8) tygodni do wielu miesięcy. Występują niedowładność kończyn, parestezje, zniesione odruchy głębokie, rzadko pojawiają się objawy ze strony nerwów czaszkowych, wegetatywne i, wyjątkowo, zaburzenia oddechowe. W EMG stwierdza się zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji, brak fali F. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u 95% chorych zwiększone jest stężenie białka. Choroba może mieć przebieg z postępującym, zwalniającym zaostrzeniami lub nawrotowym. Rokowanie jest dobre, u 40% chorych objawy całkowicie ustępują, u 50% pozostają niewielkie ubytki. Leczenie w CIDP ma na celu zmniejszenie objawów neurologicznych, a co za tym idzie –poprawę sprawności chorego, utrzymanie długotrwałej remisji i zapobieganie nawrotowi choroby. Zwykle stosuje się glikokortykosteroidy, immunoglobuliny oraz plazmaferezy. Inne leki stosowane w leczeniu CIDP to: cyklofosfamid, cyklosporyna, interferon alfa 2a oraz przeszczepienie komórek macierzystych. Podawanie immunoglobulin stanowi najkorzystniejszy sposób leczenia, ale – z uwagi na konieczność powtarzania wlewności – ograniczony wysokimi kosztami i praktycznie zarezerwowany dla przypadków opornych na inne leki.

Dowody naukowe

Mechanizm działania immunoglobulin w chorobach neurologicznych nie jest znany, ale mają one działanie immunomodulujące, m.in. przez wiązanie się z receptorem dla fragmentu Fc. .ale są one dość skuteczne i powszechnie zalecane. Nie odnaleziono publikacji porównującej bezpośrednio preparat immunoglobuliny dożylny (IVIg) z podskórnym (SCIg). Przeprowadzono więc porównanie pośrednie, poprzez wspólny komparator (placebo; PLC), do którego wykorzystano randomizowane badania kliniczne PATH (Hizentra vs PLC) oraz ICE (IVIg vs PLC), obejmujące tylko osoby dorosłe. Przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe tylko dla dwóch punktów końcowych: ryzyka nawrotu choroby i wystąpienia zdarzeń niepożądanych, prowadzących do wykluczenia z badania. Były one podobne w obu sposobach podania immunoglobulin oraz

w przypadku obu dawek leku Hizentra. W badaniu PATH badano również jakość życia chorych leczonych immunoglobuliną ludzką normalną w podaniu podskórnym. Większość pacjentów leczonych wnioskowanym lekiem raportowała brak zmian w zakresie jakości życia, w porównaniu do początku leczenia.

W przeglądzie systematycznym Racosta 2017, porównującym stosowanie SClg do IVlg, uwzględniono 8 badań klinicznych, z czego 4 dotyczyło pacjentów z CIDP. Wyniki przeglądu Racosta 2017 wskazują, że podtrzymujące leczenie SClg, w porównaniu do IVlg, charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną i lepszym profilem bezpieczeństwa, aczkolwiek podkreślono, że potrzebne są dodatkowe badania potwierdzające wyniki analizy bezpieczeństwa. Wg autorów przeglądu, immunoglobuliny podawane podskórnie mogą być alternatywą dla IVlg.

Są też badania jednoramienne, w których badano skuteczność stosowania SClg po wcześniejszym leczeniu IVlg. W dwóch z tych badań (Cocito 2017 oraz Cirillo 2018), jako SClg, podawano lek Hizentra. Wnioskodawca włączył również do analizy jedno badanie jednoramienne (Cocito 2014), w którym także oceniano skuteczność SClg po wcześniejszym leczeniu IVlg, ale jako SClg nie był stosowany wnioskowany lek. Wyniki tych badań wskazują na podobny efekt terapeutyczny SClg i IVlg w podtrzymującym leczeniu pacjentów z CIDP. Należy jednak brać pod uwagę, że SClg może nie być w całości wchłonięta do krwi i sprzyjać wytwarzaniu przeciwciał.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, występujące wśród co najmniej 5% pacjentów otrzymujących Hizentra w badaniu PATH, to zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz reakcje miejscowe po iniekcji.

Immunoglobuliny dożylnie są zalecane w przedmiotowych wskazaniach przez wiele towarzystw i organizacji krajowych i międzynarodowych (Hizentra została zarejestrowana w tym wskazaniu w marcu 2018 r). Pozytywną rekomendację refundacyjną dla Hizentry wydał francuski HAS w 2019 r. Hizentra w fiolkach 5 ml, 10ml i 20 ml jest obecnie refundowana w 8 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych, w tym w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski. W fiolce 50 ml jest obecnie refundowany w 4 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych, w tym w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski.

Problem ekonomiczny

Przewidywana liczba pacjentów otrzymujących Hizentrę w ocenianym programie będzie wynosić [redacted]. Objęcie refundacją leku Hizentra w leczeniu CIDP może się wiązać z [redacted] ze strony płatnika publicznego, [redacted]. Jednocześnie, obniżenie ceny preparatu IVlg oraz,

zakładana w programie, możliwość [redacted] mogą [redacted]. Z drugiej strony, łatwość podawania Hizentry w domu i otrzymywanie leku na 3 miesiące leczenia, może spowodować jej nadużywanie. Stosownie do propozycji jednego z polskich ekspertów, stan pacjenta powinien być oceniany co miesiąc. W związku z tymi zastrzeżeniami, cena preparatu Hizentra powinna być zrównana z najtańszym preparatem IVlg.

Główne argumenty decyzji

Produkt Hizentra jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z CIDP, jako leczenie podtrzymujące, po stabilizacji choroby za pomocą IVlg. Dożylna immunoglobulina są refundowane w ramach obecnie realizowanego programu lekowego B.67 „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”. Porównanie pośrednie oraz badania obserwacyjne wskazują na podobną efektywność preparatów immunoglobulin dożylnych i podskórnych. Obecnie Hizentra refundowana jest w Polsce, jako leczenie substytucyjne, w niedoborach immunoglobulin.

Immunoglobuliny dożylna są zalecane w przedmiotowych wskazaniach przez wiele towarzystw i organizacji krajowych i międzynarodowych. HAS rekomenduje podtrzymujące leczenie Hizentą, która jest refundowana w 4 do 8 (w zależności od dawki) z 31 krajów UE i EFTA. Pozytywną opinię o przedmiotowym programie przedstawiło także dwoje polskich ekspertów w dziedzinie neurologii, powołanych przez AOTMiT. Jeden z nich uważa, że stan pacjenta powinien być oceniany co miesiąc.

Z uwagi na niepewności odnośnie do porównania efektywności Hizentra z IVlg, wynikające z porównania pośredniego oraz wątpliwości dotyczące analizy ekonomicznej, cena leku powinna być obniżona do poziomu najtańszego preparatu IVlg.

Po dodaniu do przedmiotowego programu SClg, powinien on mieć tytuł: „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 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 analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.64.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Hizentra (immunoglobulina ludzka normalna) we wskazaniu: »Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)«”. Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy CSL Behring GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: CSL Behring GmbH.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 11/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazacort), tabletki à 6 mg i 30 mg dla pacjentów pediatrycznych we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Dystrofia mięśniowa Duchenne jest nieuleczalną, rzadką chorobą mięśni powodującą duże cierpienie i znaczne skracającą życie. Od kilku lat stosowane są w tej chorobie kortykosteroidy, korzystnie wpływający na siłę mięśniową. Stosowanie kortykosteroidów ma liczne działania niepożądane, jednym z nich jest znaczny przyrost masy ciała stanowiący dodatkowy ciężar dla nieuchronnie słabnących mięśni. Deflazakort powoduje mniejszy przyrost masy ciała niż powszechnie stosowany w tym wskazaniu prednison.

Dowody naukowe

Dowody naukowe wskazujące, że deflazakort powoduje mniejszy przyrost masy ciała niż powszechnie stosowany prednison, są bardzo niskiej jakości, przez co są mało wiarygodne.

Problem ekonomiczny

Terapia znajduje zastosowanie u maksymalnie kilkunastu chłopców rocznie.

Główne argumenty decyzji

Brak dowodów naukowych na wyższą skuteczność lub większe bezpieczeństwo deflazakortu w stosunku do powszechnie dostępnych preparatów kortykosteroidowych.



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.4311.18.2019 „Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej”, data ukończenia: 23 stycznia 2020.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 21/2020 z dnia 27 stycznia roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wielogniskowy mięsak
naczyniowy kości (ICD-10: C41)**

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 25 mg/ml, 4ml, we wskazaniu: wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z wielogniskowym mięsakiem naczyniowym kości (ICD-10: C41), u którego dotychczasowe leczenie polegało na podaniu paklitakselu. Obecnie chory przyjmuje denosumab w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym.

Zgodnie z bardziej szczegółowymi informacjami otrzymanymi od lekarza prowadzącego, terapia wnioskowana jest dla 36-letniej pacjentki, która z powodu rozpoznania wskazanego powyżej miała zastosowaną chemioterapię metronoliczną paklitakselem (7 podań do końca września 2019) wstrzymaną z powodu progresji choroby stwierdzonej w obrazowaniu radiologicznym pod koniec listopada 2019 roku. Pacjentka, do ok. połowy grudnia 2019 roku, przeszła również radioterapię paliatywną kości kręgowych piersiowych, lędźwiowych i krzyżowych kręgosłupa, a także obu stawów biodrowych. Ze względu na utrzymującą się małopłytkowość rzędu około 50 tys./mm³, lekarz wskazał na brak możliwości wdrożenia u chorej skutecznej i bezpiecznej technologii stosowanej w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, poza podawaniem denosumabu w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym.

Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w rozpatrywanym wskazaniu. Nie był również dotychczas w tym wskazaniu poddawany analizie przez Agencję.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

W toku przeprowadzonego przez Agencję przeglądu systematycznego nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do leczenia pembrolizumabem (PEM) naczyniakomięsaków kości.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek, nie zawiera się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ankietowani przez Agencję eksperci w większości (2/3) wypowiedzieli się negatywnie o relacji korzyści do ryzyka stosowania ocenianej technologii.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 miesięcy terapii lekiem Keytruda wyniesie [REDACTED] brutto.

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

Na podstawie opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów, populację docelową można określić na od 1 do 5 pacjentów rocznie. W związku z tym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosić mogą od [REDACTED] do [REDACTED] brutto rocznie, odpowiednio dla od jednego i do pięciu pacjentów stosujących 3-miesięczną terapię pembrolizumabem.

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

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu mięsaków kości nie wyszukano żadnych wytycznych odnoszących się do leczenia naczyniakomięsaków kości – przeszukano strony internetowe PTOK, ASCO, ESMO oraz NCCN. Jedynie w wytycznych polskich – PTOK 2019 – odnaleziono dokument o leczeniu mięsaków kości, gdzie naczyniakomięsak był wymieniany jako jedno z rzadszych rozpoznań, jednak bez opisu sposobu jego leczenia (PTOK 2019).

Uwagi Rady

Wniosek off-label, przy braku ewidentnych dowodów naukowych. Brak danych

czy było leczenie chirurgiczne, które uznawane jest za najlepszą metodę leczniczą.

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.), opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków nr OT.422.1.2020 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41)”, data ukończenia: 22 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Merck Sharp & Dohme B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sharp & Dohme B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sharp & Dohme B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 22/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku
w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań
przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej
oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki
obrzęku limfatycznego po leczeniu raka piersi

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dokończenie prac nad programem polityki zdrowotnej zwalczania obrzęku limfatycznego, pod następującymi warunkami:

- 1. oszacowania wielkości populacji, jaką powinien zabezpieczać podmiot oferujący świadczenia w zakresie obrzęku limfatycznego;*
- 2. koncentracji na technologiach profilaktyki i leczenia obrzęku limfatycznego z pominięciem zagadnień obocznych.*

Jednocześnie Rada wyraża pozytywną opinię o kierunku opracowywania modelowego rozwiązania pn. „Profilaktyka obrzęku limfatycznego po leczeniu raka piersi” i sugeruje rozważenie dopracowania go pod względem merytorycznym i edytorskim.

Uzasadnienie

Idea poprawy zwalczania obrzęku limfatycznego w chorobie nowotworowej zawarta w projekcie jest dobra i powinna być realizowana. Opis problemu obrzęku limfatycznego ma jeszcze sporo błędów merytorycznych, które nie powinny się znaleźć w tak poważnym opracowaniu. Przykładowo ilość soli w diecie (str.19) nie wpływa na obrzęk limfatyczny. Nieprawdą jest jakoby „Metody uciskowe nie mogą być jednak stosowane w grupie chorych z ostrym zapaleniem żył, zakrzepicą żylną, zaawansowaną niewydolnością żylną oraz u chorych z zaburzeniami obwodowego krążenia żylnego” a takie stwierdzenia znalazły się na str.19. Przytoczono też poglądy nieaktualne jak np. że obrzęk limfatyczny to płyn bogatobiałkowy (str. 16), w istocie poziom białka jest często niski.

Dopracowania wymaga też strona edycyjna – przykładowo w spisie treści podano, że problem decyzyjny jest na stronie 12, tymczasem jest tam spis treści. Czasem treść nie odpowiada użytym skrótom, np. na str. 13 jest tekst „kobiety zagrożone wystąpieniem obrzęku limfatycznego kończyny górnej



po przeprowadzonej operacji piersi (BCRL)” podczas gdy BCRL oznacza obrzęk limfatyczny związany z rakiem piersi.

Problem zdrowotny

Obrzęk limfatyczny występujący w związku z leczeniem chorób nowotworowych jest dużym obciążeniem dla chorych i istotnie pogarsza jakość ich życia.

Zawężenie wyłącznie do chorych na raka piersi nie ma uzasadnienia, gdyż technologie zwalczania obrzęku limfatycznego u chorych z rakiem piersi i obrzęku limfatycznego w innych chorobach onkologicznych (czerniak, rak prostaty, rak pęcherza, rak szyjki macicy, jajnika itd) są takie same. W takiej sytuacji ograniczenie programu do pacjentek z jednym typem nowotworu oznaczałby delikt konstytucyjny.

Rekomendowane i nierekomendowane technologie medyczne, działania, warunki realizacji

Program jest z nazwy profilaktyczny, jedna sporo miejsca poświęcono leczeniu obrzęków limfatycznych. Jeśli program ma dotyczyć leczenia obrzęków to jest niekompletny - nie wspomina o metodach chirurgicznych, które są bardzo dobrze udokumentowane - np.: liposukcja u wybranych chorych oraz o metodach mikrochirurgicznych.

Z kolei wiele miejsca poświęcono zagadnieniom problematyce nie związanej bezpośrednio z profilaktyką ani leczeniem obrzęku limfatycznego jak przykładowo zagadnienia psychologiczne czy dietetyczne. Należy zrezygnować z omawiania tych pobocznych zagadnień co pozwoli uwypuklić potrzebę zapewnienia zasadniczych technologii jakimi są drenaż limfatyczny, a w okresie stabilnym dobrany rękaw uciskowy. Rękawy powinny być zmieniane 2 x w roku i pacjentka powinna posiadać równocześnie 2 sztuki, ponieważ trzeba je prać, co oznacza zapewnienie co najmniej 4 rękawów rocznie na pacjenta.

Niektóre propozycje zawarte w propozycji programu powiększają koszty nie poprawiając skuteczności leczenia. Przykładowo sztywny czas leczenia „ostrej fazy” - 4 tygodnie. U większości kobiet po leczeniu raka piersi to zbyt długi okres leczenia gdyż zazwyczaj wystarczą 2 tygodnie, natomiast u niektórych chorych z zaawansowanym obrzękiem leczenie musi trwać dłużej - czas leczenia powinien być zatem elastyczny 2-6 tygodni.

Podobnie w okresie stabilnym planowanie drenażu limfatycznego 2x w tygodniu jest zbędne - co wykazano w wielu badaniach, jedynie zwiększa koszty postępowania. Z reguły wystarczają rękawy.

Należy radykalnie zliberalizować warunki realizacji tak by przed chętnymi do wprowadzenia programu nie piętrzyć niepotrzebnych barier. Dla realizacji potrzebni są dobrzy, znający praktycznie zasady drenażu limfatycznego fizjoterapeuci, nie lekarze onkolodzy ani nie psychologdy. To szczególnie ważne

przy obecnych deficytach personelu medycznego – podnoszenie wymogów oznacza ograniczenie dostępności dla pacjentów.

Dowody naukowe

Liczne badania potwierdzają skuteczność drenażu limfatycznego i terapii uciskowej a także liposukcji oraz mikrochirurgii.

Opcjonalne technologie medyczne

Brak skutecznej farmakoterapii obrzęku limfatycznego.

Wskaźniki monitorowania i ewaluacji

Opracowanie poza zestawieniem wskaźników monitorowania w ocenianych do tej pory projektach ocenianych przez Agencję (str.101) powinno zawierać ich ocenę i wskazywać na najbardziej pożądane.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48aa ust. 1, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3a 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 z uwzględnieniem raportu w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów nr OT.423.5.2019 „Profilaktyka obrzęku limfatycznego po leczeniu raka piersi”, Warszawa, styczeń 2020.