



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.8.2020.LAn

Protokół nr 6/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 10 lutego 2020 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:12.

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. Piotr Szymański
9. Rafał Suwiński
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 BLINCYTO (blinatumomabum) w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”.
3. Przygotowanie stanowisk w sprawie zasadności zakwalifikowania badań genetycznych jako świadczeń gwarantowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej:
 - 1) Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych,
 - 2) Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0).



5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-karnityna w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylmalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych - LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E71.3, E72.3)” .
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku KISQALI (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi - rozsiew do kości (ICD-10: C50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MABTHERA (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1).
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10 C22-24).
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności dokonania zmian w opisie świadczenia ciągłego monitorowania glikemii, uwzględniających system Eversense firmy Roche oraz racjonalności jego włączenia do finansowania w ramach świadczeń zdrowotnych.
10. Przygotowanie opinii w zakresie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B18.2)”.
11. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
12. 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 Blincyto (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. białaczki limfoblastycznej, a propozycję stanowiska przedstawił Rafał Suwiński.

Po krótkiej dyskusji, w której udział brali Michał Myśliwiec i Rafał Suwiński, 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 dot. badań genetycznych: badanie eksomu klinicznego i badanie całoeksomowe (świadczenia gwarantowane).

Głos zabrał Piotr Szymański, po czym propozycję stanowisk przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której uczestniczyli: Piotr Szymański, Maciej Karaszewski, Rafał Niżankowski, Artur Zaczyński i Rafał Suwiński.

- 1) Po doprecyzowaniu zapisów stanowiska przez Rafała Niżankowskiego i Barbarę Jaworską-Łuczak, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

2) Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 4. We wstępnej dyskusji Rady głos zabrali: Tomasz Pasierski, Rafał Niżankowski i Anna Gręziak, po czym analityk Agencji omówił dane z raportu w sprawie leku Darzalex (RDTL) we wskazaniu: szpiczak mnogi.

Rada kontynuowała dyskusję, w której uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Tomasz Pasierski, Maciej Karaszewski, Rafał Suwiński i Adam Maciejczyk, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

Rada opracowała ostateczne zapisy uchwały, w czym uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec i Tomasz Pasierski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował dane z analizy weryfikacyjnej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-karnityna (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego, a propozycję stanowiska przedstawił Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 6. Propozycję opinii Rady dla leku Kisqali we wskazaniu dot. raka piersi przedstawił Adam Maciejczyk.

Wobec braku głosów odmiennych od propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Rada przeprowadziła dyskusję w sprawie wniosków o RDTL, w której udział wzięli: Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Tomasz Pasierski, Adam Maciejczyk i Anna Gręziak.

Ad 7. Analityk Agencji omówił dane z raportu dla leku MabThera (RDTL) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna, a propozycję opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

Głos w dyskusji zabrali: Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński, Maciej Karaszewski i Michał Myśliwiec.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych, a propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak.

Głos w dyskusji zabrali Rafał Niżankowski i Rafał Suwiński. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji omówił proponowane zmiany w świadczeniu ciągłego monitorowania glikemii.

We wstępnej dyskusji udział brali: Rafał Niżankowski, Piotr Szymański i Maciej Karaszewski, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

Rada opracowała finalną treść opinii, w czym uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Piotr Szymański, Maciej Karaszewski i Michał Myśliwiec, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosów „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Piotr Szymański zawnioskował o omówienie tematu dot. refundowania leków dla kobiet w ciąży na posiedzeniu w pełnym składzie Rady. Rada jednogłośnie (10 osób „za”) podjęła uchwałę zatwierdzającą zgłoszony wniosek.

Ad 10. Analityk Agencji omówił proponowane zmiany w programie lekowym dot. WZW C, a propozycję opinii Rady przedstawił Piotr Szymański.

Głos zabrał Rafał Niżankowski, a następnie zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 11. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 4 maja 2020 r.

Ad 12. Prowadzący zakończył posiedzenie się o godzinie 14:12.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

Nr 14/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomabum) w ramach programu lekowego „ Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomabum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod EAN: 05909991256371, w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, który powinien zostać pogłębiony.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Blincyto (blinatumomabum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod EAN: 05909991256371 w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”.

Rada Przejrzystości dokonała wcześniej oceny Blincyto we wskazaniu podobnym do ocenianego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych i uznała za zasadne jego finansowanie.



Dowody naukowe

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania blinatumomabu w omawianym wskazaniu oceniono w prospektywnym badaniu klinicznym II fazy bez grupy kontrolnej BLAST (Goekbuget 2018). Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w pierwszej lub kolejnej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%. Jako komparator dla ocenianej technologii wnioskodawca przyjął opiekę standardową odnosząc się do wyników nieinterwencyjnego badania Study 148 (Goekbuget 2019). W celu porównania blinatumomabu z wybranym komparatorem [REDACTED]. Oszacowana w badaniu BLAST mediana całkowitego przeżycia w populacji leczonej blinatumomabem wyniosła 36,5 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego dla opieki standardowej wyniosła, dla porównania, 32,5 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniosła 18,9 vs. 12,4 miesiąca odpowiednio dla binatumomabu i opieki standardowej. Rada zwraca uwagę na to, że istotnym ograniczeniem dla wiarygodnego oszacowania skuteczności stosowania omawianego leku jest [REDACTED] oraz krótki okres obserwacji chorych w badaniu BLAST.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakie wystąpiły u osób przyjmujących blinatumomab były: gorączka (88,8%), ból głowy (37,9%), drgawki (30,2%), dreszcze (25,9%), zmęczenie (24,1%), nudności (23,3%), wymioty (22,4%), biegunka (19,8%), hipokalemia (15,5%), neutropenia (15,5%), bezsenność (14,7%), afazja (12,9%), ból stawów (12,9%), kaszel (12,9%), obniżenie ciśnienia krwi (12,1%) oraz zaparcia (11,2%). Łącznie u 33% i 27% chorych odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Problem ekonomiczny

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie terapii lekiem Blincyto w porównaniu do standardowej opieki wiąże się z uzyskaniem [REDACTED]. Uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na [REDACTED] PLN/QALY. Ze względu na niepewność danych klinicznych ([REDACTED]) oraz niedojrzałe wyniki [REDACTED] oszacowania te są obarczone o dużą niepewnością. Stanowi to istotną przesłankę dla wnioskowania przez Radę pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Roczna liczebność populacji dorosłych osób z BCP-ALL bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną MRD $\geq 0,1\%$ została oszacowana na [REDACTED]. Tym samym,

wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto w ramach programu lekowego spowoduje [REDAKTOWANE] (Narodowy Fundusz Zdrowia) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w I roku refundacji [REDAKTOWANE] w II roku refundacji. Zdaniem Rady wpływ proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka na prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego jest niewystarczający.

Główne argumenty decyzji

Analiza [REDAKTOWANE], w której porównano skuteczność stosowania blinatumomabu z leczeniem standardowym, sugeruje zysk w zakresie przeżyć całkowitych i przeżycia wolnego od wznowy choroby w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w pierwszej lub kolejnej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%. Jednocześnie, dane te obarczone są dużą niepewnością, gdyż skuteczność stosowania ocenianego leku [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]) a wyniki badania BLAST są niedojrzałe. Stanowi to przesłankę dla wnioskowania przez Radę pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, zwłaszcza że wpływ proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] jest stosunkowo niewielki. Rada dostrzega jednocześnie, że zastosowanie blinatumomabu wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od wznowy choroby oraz ze wzrostem częstości wykonywanych allo-HSCT, a co za tym idzie, ze zmniejszeniem ryzyka nawrotów choroby i kosztów leczenia tych nawrotów

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.4331.62.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: «Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową»”. Data ukończenia: 31 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 15/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W Polsce, pomimo dynamicznego rozwoju genetyki medycznej, nie ma odpowiednich przepisów regulujących kompleksowo obszar genetyki, w tym: zasad przeprowadzania testów – badań genetycznych, wykonywania poradnictwa genetycznego, przechowywania materiału genetycznego oraz bezpieczeństwa danych genetycznych. Obowiązujące regulacje prawne dotyczące obszaru genetyki, czy pośrednio mające w tej dziedzinie zastosowanie, w bardzo ograniczonym zakresie odnoszą się bezpośrednio do badań genetycznych, dodatkowo rozsiane są po wielu aktach prawnych (o zawodzie lekarza i lekarza dentystry, o publicznej służbie krwi, o diagnostyce laboratoryjnej, o prawach pacjenta, o ochronie zdrowia psychicznego, o pobieraniu tkanek i przeszczepianiu komórek itp.). Przepisy tam zawarte często pozostają we wzajemnej sprzeczności, używają różnorodnej i całkowicie niekonsekwentnej semantycznie terminologii, w większości są całkowicie przestarzałe i nie tworzą żadnego spójnego prawnego systemu normatywnego.

Obowiązujące przepisy prawne nie określają grupy podmiotów, które mogą oferować i wykonywać badania genetyczne. W obecnym stanie prawnym badania genetyczne wykonywane są przez laboratoria genetyczne, w tym funkcjonujące w zakładach opieki zdrowotnej, niepublicznych zakładach opieki



zdrowotnej oraz podmioty prywatne oferujące/wykonujące badania poza systemem ochrony zdrowia. Podmioty prywatne mogą oferować dowolne testy genetyczne, w dowolnym zakresie i dotyczące dowolnie wybranych chorób genetycznych, bez konieczności posiadania państwowego certyfikatu czy też poddawania się kontroli.

Według informacji zawartych w załączonych do zlecenia Kartach Problemu Zdrowotnego (KPZ) diagnostyka z zastosowaniem badania całoeksomowego oraz eksomu klinicznego w technologii NGS jest przeznaczona dla pacjentów z chorobami o podłożu genetycznym, których obraz kliniczny nie odpowiada żadnemu ze znanych i zdefiniowanych zespołów genetycznych (dla których istnieje diagnostyka ukierunkowana), w tym choroby metaboliczne, kardiologiczne, neurodegeneracyjne, wady wrodzone współistniejące z cechami dysmorfii w budowie ciała. Druga istotna grupa to pacjenci, u których pomimo postawienia wstępnego rozpoznania nie było możliwe jego potwierdzenie metodami, takimi jak analizą kariotypu czy celowane sekwencjonowanie wybranych genów lub paneli genów. Kolejna grupa to pacjenci, u których potwierdzenie rozpoznania testem celowanym nie jest możliwe ze względu na jego niedostępności lub wysoką cenę.

Badanie eksomu klinicznego, opisanego w KPZ jako „panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu”, tj. badanie genów, których powiązanie z fenotypem choroby jest znane. Przy pomocy sekwenatora ustalana jest kolejność zasad w badanych łańcuchach DNA. Informacje o powiązaniach genów z fenotypem choroby dostępne są w m.in. następujących bazach danych: Human Gene Mutation Database, Online Mendelian Inheritance in Man oraz GeneTests.

W KPZ wskazano, że do badania eksomu klinicznego (CES) kwalifikowaliby się pacjenci, u których brak jest jednoznacznie określonej swoistej zmiany genetycznej oraz zdefiniowanego standardu postępowania diagnostycznego dla badanej jednostki chorobowej, koszty prowadzonej ukierunkowanej diagnostyki przekroczyłyby koszty wykonania badania eksomu klinicznego lub uprzednio stosowana diagnostyka nie wykazała zmiany sprawczej.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej, obecnie nie istnieje alternatywna metoda do metody WES klinicznego i całoeksomowego w przypadku chorych, u których stwierdza się nietypowy obraz kliniczny dla choroby genetycznie uwarunkowanej, chorych u których występują zespoły nakładania (efekt działania więcej niż jednej mutacji patogennej), chorych reprezentujących schorzenia ultraradkie, chorób charakteryzujących się wysoką heterogennością loci i alleliczną).

Dowody naukowe

W ramach wyszukiwania w odniesieniu do oceny skuteczności diagnostycznej zastosowania badania eksomu klinicznego CES w diagnostyce molekularnej choroby odnaleziono dziesięć prospektywnych niekomparatywnych badań pierwotnych. Informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności badań przedstawiono w Raporcie AOTMiT.

Problem ekonomiczny

Całkowite koszty badania wynoszą 3 510,0 PLN, przy czym koszty bezpośrednie kształtują się na poziomie 2 700,0 PLN (76,9%). W KPZ założono, że koszty pośrednie stanowią po 30% kosztów bezpośrednich obu badań, co wynosi 810,0 PLN dla CES.

Zgodnie z przekazanymi opiniami ekspertów jedynym zastrzeżeniem w zakresie wyceny proponowanego świadczenia, jest pozycja dotycząca niedoszacowania kosztów wykonania badania: 200 PLN dla CES.

Oszacowania kosztów w KPZ w przypadku świadczenia obejmującego badanie CES na poziomie 13 480 200 PLN oraz oszacowanie własne Agencji jest na zbliżonym poziomie w ramach górnej granicy minimalnego wariantu oszacowania, tj. 14 040 000 PLN. Wynika to z bardzo zbliżonego szacunku liczebności populacji docelowej.

Dynamika wzrostu wykorzystania badań CES w diagnostyce genetycznej może być modulowana przez wiele czynników, takich jak np.: liczebność populacji docelowej, ostateczne kryteria kwalifikacji do badań, dostępność wykwalifikowanego personelu, stopień wykorzystania potencjału nowej technologii, dostępność sekwenatorów NGS czy kwalifikacja innych proponowanych świadczeń obejmujących badania genetycznych. Brak szczegółowych informacji w ww. zakresie w konsekwencji utrudnia oszacowane potencjalnego rocznego wzrostu wykonań i kosztów realizacji świadczeń.

Główne argumenty decyzji

Wszyscy eksperci wskazali, iż świadczenie obejmujące badanie eksomu klinicznego powinno być finansowane ze środków publicznych, wskazując m.in., iż powinno być elementem rutynowej diagnostyki genetycznej. Do innych procedur diagnostycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu należy jedynie wskazane przez ekspertów sekwencjonowanie metodą Sanger, jednakże podkreślili oni, iż jest to metoda żmudna, pracochłonna i kosztochłonna umożliwiająca jedynie analizę małych fragmentów cząsteczki, przez co może być wykorzystywana jedynie do potwierdzenia wariantów znalezionych w sekwencjonowaniu NGS. Eksperti wskazali, iż badanie eksomu klinicznego jest metodą rekomendowaną w większości wytycznych postępowania klinicznego. Wskazano również, iż do rekomendowanych metod należy również

sekwencjonowanie całoeksomowe. Eksperti wskazali, iż badanie eksomu klinicznego prawdopodobnie zastąpi diagnostykę przy wykorzystaniu metody Sanger, jednakże będzie ona nadal wykorzystywana aby potwierdzić odnalezione warianty. Wskazano dodatkowo, iż badania oparte o technologię NGS są standardem za granicą.

Uwaga Rady

Z uwagi na dużą niepewność co do uregulowań prawnych oraz kosztów zakwalifikowania badań genetycznych jako świadczeń gwarantowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, należy zaprojektować model takich zmian w formie pilotażowej. Program pilotażowy powinien pozwolić na ograniczenie znaczącej niepewności dotyczącej skutków organizacyjnych, kosztów wprowadzanych zmian oraz niezbędnych zasobów ludzkich.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 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.), z uwzględnieniem raportu nr: WS.430.4.2018 „Badania genetyczne z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS): badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu), badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) – w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych”. Data ukończenia: 05.02.2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

Nr 16/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W Polsce, pomimo dynamicznego rozwoju genetyki medycznej, nie ma odpowiednich przepisów regulujących kompleksowo obszar genetyki, w tym: zasad przeprowadzania testów – badań genetycznych, wykonywania poradnictwa genetycznego, przechowywania materiału genetycznego oraz bezpieczeństwa danych genetycznych. Obowiązujące regulacje prawne dotyczące obszaru genetyki, czy pośrednio mające w tej dziedzinie zastosowanie, w bardzo ograniczonym zakresie odnoszą się bezpośrednio do badań genetycznych, dodatkowo rozsiane są po wielu aktach prawnych (o zawodzie lekarza i lekarza dentystry, o publicznej służbie krwi, o diagnostyce laboratoryjnej, o prawach pacjenta, o ochronie zdrowia psychicznego, o pobieraniu tkanek i przeszczepianiu komórek itp.). Przepisy tam zawarte często pozostają we wzajemnej sprzeczności, używają różnorodnej i całkowicie niekonsekwentnej semantycznie terminologii, w większości są całkowicie przestarzałe i nie tworzą żadnego spójnego prawnego systemu normatywnego.

Obowiązujące przepisy prawne nie określają grupy podmiotów, które mogą oferować i wykonywać badania genetyczne. W obecnym stanie prawnym badania genetyczne wykonywane są przez laboratoria genetyczne, w tym funkcjonujące w zakładach opieki zdrowotnej, niepublicznych zakładach opieki zdrowotnej oraz podmioty prywatne oferujące/wykonywujące badania poza



systemem ochrony zdrowia. Podmioty prywatne mogą oferować dowolne testy genetyczne, w dowolnym zakresie i dotyczące dowolnie wybranych chorób genetycznych, bez konieczności posiadania państwowego certyfikatu czy też poddawania się kontroli.

Według informacji zawartych w załączonych do zlecenia Kartach Problemu Zdrowotnego (KPZ) diagnostyka z zastosowaniem badania całoeksomowego oraz eksomu klinicznego w technologii NGS jest przeznaczona dla pacjentów z chorobami o podłożu genetycznym, których obraz kliniczny nie odpowiada żadnemu ze znanych i zdefiniowanych zespołów genetycznych (dla których istnieje diagnostyka ukierunkowana), w tym choroby metaboliczne, kardiologiczne, neurodegeneracyjne, wady wrodzone współistniejące z cechami dysmorfii w budowie ciała. Druga istotna grupa to pacjenci, u których pomimo postawienia wstępnego rozpoznania nie było możliwe jego potwierdzenie metodami, takimi jak analizą kariotypu czy celowane sekwencjonowanie wybranych genów lub paneli genów. Kolejna grupa to pacjenci, u których potwierdzenie rozpoznania testem celowanym nie jest możliwe ze względu na jego niedostępność lub wysoką cenę.

W KPZ wskazano, że: do badania całoeksomowego (WES) kwalifikowaliby się pacjenci, u których brak jest możliwości wykonania badania genu bądź grupy genów, których defekt jest podejrzewany, przy pomocy dostępnych obecnie metod (w tym badania CES). Jednocześnie, pacjent powinien się kwalifikować do badania w przypadku, gdy koszt wykonania WES byłby niższy niż koszt badania eksomu klinicznego. Ostatnim kryterium kwalifikacji jest brak możliwości postawienia diagnozy po uprzedniej diagnostyce (w tym analiza aCGH – metoda porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy – ang. Array Comparative Genomic Hybridization oraz CES).

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej, obecnie nie istnieje alternatywna metoda do metody WES klinicznego i całoeksomowego w przypadku chorych, u których stwierdza się nietypowy obraz kliniczny dla choroby genetycznie uwarunkowanej, chorych u których występują zespoły nakładania (efekt działania więcej niż jednej mutacji patogennej), chorych reprezentujących schorzenia ultraradkie, chorób charakteryzujących się wysoką heterogennością loci i alleliczną). Szczególnie w sytuacji chorób heterogennych genetycznie metodą WES jest nie do zastąpienia przez badania celowanego pojedynczych genów metodą Sanger'a.

Dowody naukowe

W ramach wyszukiwania w zakresie badania całoeksomowego odnaleziono i włączono do analizy łącznie 28 publikacji: jeden przegląd niesystematyczny z metaanalizą (Fernandez 2019), dwa przeglądy systematyczne (Yska 2019 oraz Shakiba 2018) oraz 25 badań pierwotnych. adañ pierwotnych. Informacje

dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności badań przedstawiono w Raporcie AOTMiT.

Problem ekonomiczny

Całkowity koszt badania WES wynosi 5 200,0 PLN, przy czym koszty bezpośrednie wykonania ww. badania kształtuje się na poziomie 4 000,0 PLN (76,9%). W KPZ założono, że koszty pośrednie 30% kosztów bezpośrednich, co wynosi odpowiednio: 1 200,0 PLN.

Badanie WES jest droższe od CES o 1200 PLN, co wynika z konieczności zużycia przez sekwenator większej ilości odczynników w przypadku WES niż CES. Koszt wykonania również jest wyższy w przypadku WES o 100 PLN niż w CES, co wydaje się wynikać z wyższych kosztów utworzenia biblioteki całoeksomowej. Zwiększenie kosztów bezpośrednich przekłada się na zwiększenie jednocześnie wyodrębnionych kosztów pośrednich, które obliczane są jako 30% kosztów bezpośrednich, co skutkuje zwiększeniem różnicy pomiędzy oszacowanymi kosztami świadczeń, która ostatecznie wynosi 1 690 PLN.

Zgodnie z przekazanymi opiniami ekspertów jedynym zastrzeżeniem w zakresie wyceny proponowanego świadczenia, jest pozycja dotycząca niedoszacowania kosztów wykonania badania- 300 PLN dla WES.

W przypadku oszacowania kosztów badania WES, wartość ww. kosztu wskazana w KPZ wynosi 19 760 000 000 PLN. Wartość ta wynika z przyjętych w KPZ założeń, że badaniu WES będzie podlegać ok. 3,8 mln osób przy jednostkowej wycenie świadczenia na poziomie 5 200 PLN. Jednak liczebność wnioskowanej populacji wydaje się być znacznie zawyżona, a wartość podana w KPZ wynika z mało wiarygodnych źródeł bibliograficznych (Boczkowski 1990). Oszacowania przedstawione w KPZ nie odnoszą się do wartości rocznego kosztu realizacji świadczenia, co stwarza wątpliwości do możliwości technicznych wykonania WES w tak dużej liczebnie populacji. W odniesieniu do oszacowania całkowitego kosztu wykonania badania WES, w KPZ nie wskazano horyzontu czasowego dla ww. populacji. Zatem przyjęcie wskazanego kosztu w wysokości ok. 19,8 mld PLN jako rocznego kosztu realizacji świadczenia wydaje się niezasadne.

Dynamika wzrostu wykorzystania badań WES i CES w diagnostyce genetycznej może być modulowana przez wiele czynników, takich jak np.: liczebność populacji docelowej, ostateczne kryteria kwalifikacji do badań, dostępność wykwalifikowanego personelu, stopień wykorzystania potencjału nowej technologii, dostępność sekwenatorów NGS czy kwalifikacja innych proponowanych świadczeń obejmujących badań genetycznych. Brak szczegółowych informacji w ww. zakresie w konsekwencji utrudnia oszacowane potencjalnego rocznego wzrostu wykonań i kosztów realizacji świadczeń.

Główne argumenty decyzji

Ponieważ zdaniem ekspertów WES z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji pozwala na postawienie rozpoznania choroby, której nie można zidentyfikować innymi metodami diagnostycznymi oraz klinicznymi, to należy rozważyć finansowanie tych procedur ze środków publicznych. Możliwość oceny całego eksomu w jednym badaniu może obniżyć sumaryczny koszt diagnostyki klinicznej schorzenia, która bez tego badania może kilkakrotnie przekroczyć cenę WES, nie dając gwarancji postawienia rozpoznania. Natomiast szybkie postawienie rozpoznania może zmniejszyć liczbę hospitalizacji w trakcie których pacjent jest poddawany szeregowi kosztowych i bardzo kosztownych badań, zmniejszyć liczbę konsultacji specjalistycznych, kosztownych badań obrazowych, mikroskopowych i biochemicznych, zmniejszyć koszty społeczne związane ze stresem rodziców.

Tym samym szybkie rozpoznanie choroby ma kluczowe znaczenie dla:

- pacjenta u którego po postawieniu rozpoznania można wdrożyć właściwe postępowanie kliniczne,*
- dla rodziny, która zostanie objęta poradnictwem genetycznym,*
- systemu opieki zdrowotnej, gdyż po postawieniu rozpoznania postępowanie medyczne zostaje ukierunkowane na właściwe tory, co może oznaczać duże oszczędności dla całościowo pojętego finansowania opieki zdrowotnej.*

Uwaga Rady

Z uwagi na dużą niepewność co do uregulowań prawnych oraz kosztów zakwalifikowania badań genetycznych jako świadczeń gwarantowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, należy zaprojektować model takich zmian w formie pilotażowej. Program pilotażowy powinien pozwolić na ograniczenie znaczącej niepewności dotyczącej skutków organizacyjnych, kosztów wprowadzanych zmian oraz niezbędnych zasobów ludzkich.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 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.), z uwzględnieniem raportu nr: WS.430.4.2018 „Badania genetyczne z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS): badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu), badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) – w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych”. Data ukończenia: 05.02.2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:

- *Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (5 ml),*
- *Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (20 ml),*

w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Chorzy ze szpiczakiem mnogim opornym na 3 leki, z różnych grup, mają przed sobą 8-9 miesięcy życia. Ta grupa chorych leczona jest obecnie (w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0). Wniosek dotyczyć może chorych, którzy już wcześniej otrzymali bortezomib i powtórne jego zastosowanie nie jest wskazane.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dowody naukowe na skuteczność terapii Darzalexem w tym wskazaniu są nikłe i opierają się praktycznie na jednym badaniu jednoramiennym (Boyle 2019), w którym przeżycie całkowite tak leczonej grupy chorych wzrosło do 17,8 miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane, w 76% III stopnia, dotyczą układu krwiotwórczego: niedokrwistość 33%, neutropenia (26%) i trombocytopenia (17%).



Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Bardzo duża.

Konkurencyjność cenowa

Nie do określenia, gdyż terapia Darzalexem w tym wskazaniu nie ma alternatywnego leczenia.

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

Koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta lekami Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z deksametazonem, przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, wyniesie około 176 tys. PLN netto (ok. 200 tys. PLN brutto). Natomiast koszt roczny to ok. 405 tys. PLN netto (ok. 460 tys. PLN brutto) przy wykorzystaniu ceny z Obwieszczenia MZ.

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

Alternatywą dla tej grupy chorych jest opieka paliatywna.

Uwaga Rady

Wobec niekompletności informacji, Rada nie może zidentyfikować argumentów przemawiających za pozytywnym stanowiskiem – w szczególności niejasne dla Rady jest, dlaczego pacjent nie jest kwalifikowany do istniejącego programu lekowego.

Rada zwraca uwagę, iż w przypadku wniosków RDTL Rada bardzo często nie otrzymuje wystarczających informacji o pacjencie, stanie jego zdrowia i dotychczasowym leczeniu.

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 publicznych nr: OT.422.4.2020 „Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)”. Data ukończenia: 5 luty 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 17/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku
w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia
żywnościowego L-karnityna w ramach programu lekowego
„Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3
metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I,
acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA,
acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych
kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA
średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny
deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD
(E 71.1, E 71.3, E 72.3)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego L-karnityna, proszek, 50 x 1 g., kod EAN: 5016533045017, w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3 metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W 2017 roku Rada negatywnie oceniła zasadność wydania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego L-Carnitine Cristalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria - MCC; acyduria glutarowa I - GA I; acyduria izowalerianowa - IVA; acyduria metylomalonowa - MMA; acyduria propionowa - PA; deficyt translokazy karnityny - CACT; deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny) – CUD. Powodem takiego stanowiska Rady była konstatacja, że dostępne dowody nie uzasadniały wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia



żywnościowego L-Carnitine Cristalline w wyżej wymienionych wskazaniach. Dla żadnej jednostki chorobowej nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji dowodów naukowych. Uznano, iż dostępność tego rodzaju dowodów może być ograniczona, z uwagi na rzadkie rozpowszechnienie choroby w populacji, jednak dowody naukowe niższej rangi, tj. wyniki badań prospektywnych, retrospektywnych, opisów serii przypadków i opisów przypadków, są niskiej jakości i nie pozwalają na wiarygodne wnioskowanie o skuteczności ocenianej technologii.

Obecnie dokonany przegląd doniesień naukowych nie dostarcza, istotnych nowych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne L-karnityny zarówno w poprzednio rozpatrywanych wskazaniach jak i dodatkowych ujętych w obecnym wniosku.

Dowody naukowe

W większości źródłami informacji o skutkach klinicznych są opisy pojedynczych pacjentów lub serii przypadków. Z reguły brak informacji czy użyta L-karnityna była w postaci krystalicznie czystej. Dawkowanie zmieniano w czasie. L-karnityna była najczęściej stosowana w połączeniu z innymi preparatami aminokwasów, czasem z dietą eliminacyjną oraz leczeniem wspomagającym (w tym antybiotykami), suplementacją biotyną i innymi witaminami. Istnieje bardzo duża niepewność czy pozytywne wyniki można przypisywać suplementacji L-karnityną. Większość badań wskazywała na normalizację poziomu karnityny we krwi i zwiększenie wydalania szkodliwych metabolitów. Takie surogaty nie pozwalają jednak na wyciąganie wniosków odnośnie istotnych punktów końcowych.

Problem ekonomiczny

L-karnityna stosowana jest u chorych doustnie, jako uzupełniająca terapia środkiem spożywczym. L-karnityna dostępna jest powszechnie na rynku jako odżywka, której cena wynosi kilkanaście złotych za 100 g, tymczasem wniosek dotyczy refundacji L-karnityna, proszek, 50 x 1 g. o cenie [redacted]. Nie odnaleziono badań porównawczych mających określić ewentualne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania obu postaci L-karnityny. W tej sytuacji Rada Przejrzystości dodatkowo nie znajduje uzasadnienia dla poparcia wniosku o finansowanie tak drogiego preparatu.

Główne argumenty decyzji

Brak przekonujących dowodów na skuteczność kliniczną w zakresie istotnych punktów końcowych stosowania L-karnityny w wielu wybranych wskazaniach.

*Wysoka cena postaci krystalicznej [redacted]
[redacted], przy braku badań porównawczych wykazujących jej przewagę kliniczną.*

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 opracowania nr: OT.4331.2.2020 „Wniosek o objęcie refundacją L-karnityny w ramach programu lekowego «Leczenie uzupełniające L karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)»”. Data ukończenia: 03.02.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 26/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Kisqali nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wskazaniu rak piersi – rozsiew do kości w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym.

W 2018 i 2019 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Kisqali w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem u kobiet w wieku przed / około / po menopauzalnym w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi” (ICD-10 C50)” (AWA nr OT.4331.67.2019 i OT.4331.37.2018, zlecenie nr 288/2019 i 174/2018 w BIP Agencji).

Ponadto w 2019 roku przedmiotem oceny Agencji było zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki á 200 mg we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (raport nr OT.422.83.2019, zlecenie nr 222/2019 w BIP Agencji).

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. 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

Dodatkowe informacje na temat pacjentki, której dotyczy zlecenia: wiek pacjentki 59 lat, dotychczasowe leczenie: AC/ paklitaksel, leczenie chirurgiczne, radioterapia, hormonoterapia (tamoxifen); ze względu na ilość linii leczenia oraz zmiany w kościach pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorami CDK4/6 w ramach programu lekowego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu MONALEESA-2 zastosowanie rybocyklibu (RBC) w skojarzeniu z letrozolem (LTR) nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia letrozolem w monoterapii. Nie obserwowano również istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23. Stosowanie schematu RBC + LTR wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą LTR.

W badaniu MONALEESA-2 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść schematu RBC + LTR w odsetku pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie (PR), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), korzyść kliniczną oraz różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w porównaniu do monoterapii LTR. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W badaniu MONALEESA-2 przerzuty wyłącznie do kości miało 69 (20,7%) pacjentów w grupie RBC i 78 (23,4%) pacjentów w grupie PLC. Stosowanie schematu RBC + LTR nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą LTR: [HR = 0,69 (95%CI: 0,38; 1,25)] – Hortobagyi 2016; [HR = 0,64 (95%CI: 0,39; 1,05)] – Hortobagyi 2018.

W kolejnym ocenianym badaniu klinicznym (MONALEESA-3) wykazano przewagę stosowania RBC + fulwestrant (FLV) nad FLV w odniesieniu do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, wydłużenia przeżycia wolnego

od progresji choroby w terapii I linii, w terapii II linii oraz w terapii wczesnego nawrotu, wydłużenia przeżycia całkowitego oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. W badaniu MONALEESA-3 przerzuty wyłącznie do kości miało 21,3% pacjentów w grupie RBC + FLV i 21,1% pacjentów w grupie PLC + FLV. W wyniku przeprowadzonych w badaniu MONALEESA-3 analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami. Oznacza to, że przewaga terapii RBC + FLV nad FLV w zakresie przeżycia całkowitego dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku analizowanych charakterystyk. Należy podkreślić, że do badania MONALEESA-3 włączono kobiety w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, nieleczonych wcześniej terapią hormonalną lub leczonych tylko jednym rzutem leczenia hormonalnego. W związku z tym populacja badania MONALEESA-3 nie w pełni odpowiada populacji zdefiniowanej w zleceniu MZ.

Bezpieczeństwo stosowania

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Kisqali jest wskazany 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. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji w związku z tym można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. W opinii eksperta zwraca uwagę informacja, że trudno ocenić jednoznacznie relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku, ponieważ brak jest danych klinicznych odnoszących się do stosowania tej terapii w grupie chorych, u których wyczerpano już możliwości leczenia hormonalnego.

Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Kisqali (rybocyklib) jest refundowany w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, u kobiet po menopauzie z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym rakiem piersi bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. Razem ze Zleceniem MZ wskazano, iż pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorami CDK4/6 w ramach programu lekowego ze względu na ilość linii leczenia oraz zmiany w kościach. Należy podkreślić jednak, że refundacja w ramach programu lekowego, produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), została zaakceptowana jedynie w wariantcie uwzględniającym zaproponowany w programie lekowym RSS.

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

Roczny koszt terapii Kisqali (rybocyklib) jest bardzo wysoki. Należy podkreślić, że przytaczane w analizie szacunki obarczone są bardzo dużą niepewnością zarówno z uwagi na niepewność w oszacowaniu liczby pacjentów jak i ceny leku.

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

Jako komparatory dla rybocyklibu wybrano palbocyklib oraz abemacyklib. Są one wskazywane obok rybocyklibu, jako leki z grupy inhibitorów CDK 4/6, we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wydanych po dacie rejestracji preparatu Kisqali (rybocyklib) przez EMA 22 sierpnia 2017 r. (PTOK 2018, NCCN 2020, ESO-ESMO 2018). W wytycznych tych nie wskazuje się na wybrany lek z grupy inhibitorów CDK 4/6, który byłby najskuteczniejszy lub wykazywałby najlepszy profil bezpieczeństwa.

Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), w wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) jest brak jednoznacznych dowodów naukowych skuteczności tej terapii u pacjentek, u których wcześniej wyczerpała się skuteczność stosowania hormonoterapii.

Uwagi Rady

Ocena technologii w ramach dostępu ratunkowego nie obejmuje analizy efektywności kosztowej interwencji. Wątpliwości Rady budzi podejmowanie decyzji o zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych w sytuacji

dużej niepewności co do rzeczywistych kosztów jej stosowania oraz potencjalnie bardzo wysokiego obciążenia płatnika publicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko 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 publicznych nr: OT.422.5.2020 „Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym”. Data ukończenia: 30 stycznia 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 27/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

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

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka 500 mg, we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ang. autoimmune hemolytic anemia, AIHA) jest niedokrwistością nabytą wywołaną przez autoprzeciwciała działające przeciwko własnym erytrocytom. AIHA może mieć charakter idiopatyczny lub wtórny, może być wywołana przez przeciwciała typu ciepłego lub zimnego. Przeciwciała typu ciepłego należą najczęściej do klasy IgG, z powierzchnią erytrocytów optymalnie wiążą się temperaturze 37°C. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna jest chorobą rzadką, dla której oszacowany współczynnik zapadalności wynosi 0,8-3/100 000 u dorosłych i 0,2-0,4/100 000 dla niemowląt i dzieci. Jest to poważna i często zagrażająca życiu choroba, ze śmiertelnością sięgająca nawet 11% w populacji dorosłych chorych (Niss 2018). Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego (wAIHA) stanowi około 65-70% (Despotovic 2018) i 80% (Szczeklik 2018) AIHA.

Wnioskowana terapia dotyczy pacjenta, u którego w przebiegu dotychczasowego leczenia stosowano pulsy metyloprednizolonu, natomiast Endoxan (cyklofosfamid) nie był stosowany ze względu na bardzo poważny stan pacjenta (bezpośrednie zagrożenie życia).



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedną metaanalizę oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (AIHA) – Reynaud 2015 oraz retrospektywne badania Yilmaz 2019 i Laribi 2016.

Do metaanalizy jedenaście badań (10 obserwacyjnych i jedno eksperymentalne) z udziałem 154 pacjentów dostarczyło dane dotyczące wAIHA. W populacji chorych na wAIHA całkowity współczynnik odpowiedzi (ORR) na leczenie rytuksymabem wyniósł 79% (60-90%), natomiast całkowita odpowiedź (CR) na leczenie wyniosła 42% (27-58%). W badaniu nie przedstawiono analizy w podziale na pierwotną i wtórną wAIHA.

W badaniu retrospektywnym jednośrodkowym (Laribi 2016) obejmującym starszych pacjentów (mediana 78 lat, zakres 65-91 lat) z pierwotną (N=16) i wtórną (N=7) niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego (wAIHA), całkowity współczynnik odpowiedzi (overall response rate, ORR) wyniósł 86,9% pacjentów, z czego odpowiedź całkowitą (CR) osiągnięto u 39,1% pacjentów, a odpowiedź częściową (PR) u 47,8% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 87 miesięcy. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) osiągnięto u 89% (81,5-89%) pacjentów w pierwszym roku i 72% (58-72%) pacjentów w 2 roku obserwacji. Mediana OS u pacjentów z odpowiedzią całkowitą nie była możliwa do oszacowania, mediana OS u pacjentów z odpowiedzią częściową wyniosła 67 miesięcy.

W wytycznych BSH 2016 oraz FICG 2019, opisujących postępowanie w idiopatycznej wAIHA, rytuksymab jest wskazany jako jedyna terapia drugiej linii leczenia. W odniesieniu do wtórnej wAIHA, w wytycznych BSH 2017 oraz FICG 2019 – Jager 2019, zaznacza się konieczność leczenia aktywnej podstawowej jednostki chorobowej i indywidualnego podejścia do terapii każdego pacjenta. W przypadku gdy choroba podstawowa nie wymaga leczenia, wskazane jest postępowanie zgodne z wytycznymi dla idiopatycznej wAIHA.

Produkt leczniczy MabThera w 2019 r. był przedmiotem oceny Agencji w innym wskazaniu mieszczącym się w obrębie rozpoznania D59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne, tj. we wskazaniu niedokrwistość

autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej w ramach RDTL za zasadne (Opinia Prezesa Agencji nr 107/2019 i Opinia RP nr 387/2019, nr w BIP 265/2019).

Bezpieczeństwo stosowania

Leczenie rytuksymabem jest dobrze tolerowane. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy,

nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto wnioskowanej miesięcznej terapii (MabThera) wyniesie: [REDACTED] zł., a koszt brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków biopodobnych Blitzima i Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, wynosi odpowiednio 12 089,80 zł oraz 10 875,08 zł.

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

Przy uwzględnieniu ceny leku podanej we wniosku RDTL koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego przy założeniu maksymalnej liczebności populacji (36 pacjentów rocznie) mogą wynieść [REDACTED]. Jednak przyjęta do oszacowania populacja jest szersza niż populacja docelowa dla rytuksymabu stosowanego w ramach RDTL we wnioskowanym wskazaniu.

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

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że brak jest alternatywnej, aktywnej terapii dla stosowania rytuksymabu po wykorzystaniu refundowanych opcji terapeutycznych.

Uwaga Rady

Rada stoi na stanowisku, iż należałoby rozważyć utworzenie programu lekowego dla pacjentów ze stosowaniem rytuksymabu w anemii autoimmunohemolitycznej, u których terapia konwencjonalna jest nieskuteczna, z uwzględnieniem konkurencji cenowej wszystkich dostępnych preparatów rytuksymabu.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko 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 publicznych nr: OT.422.3.2020 „MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1)”. Data ukończenia: 5 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).

Uzasadnienie

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrztrętrowych lub zewnątrztrętrowych. Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1-2/100 000 rocznie, najczęściej chorują na niego mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%.

Rak pęcherzyka żółciowego to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Stanowi 80-95% raków dróg żółciowych. Chorują na niego najczęściej osoby > 60 roku życia, kobiety 3-4 x częściej niż mężczyźni. W Polsce zachorowalność wynosi ok. 2/100 000/rok.

Raki okolicy głowy trzustki (tzw. rak brodawki Vater) to niejednorodna grupa nowotworów, rozrastających się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą, które obejmują okolicę okołobrodawkową. Nowotwory okolicy głowy trzustki stanowią < 2% wszystkich raków przewodu pokarmowego. Chorują na niego zwykle osoby w wieku > 60 lat, częściej mężczyźni niż kobiety.

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego: polskie PTOK z 2015 r., amerykańskie NCCN z 2019 r. oraz europejskie ESMO z 2016 r. Zgodnie z nimi, standardem



postępowania w ramach terapii systemowej w ocenianych wskazaniach jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny.

Wytyczne PTOK 2015 wskazują, że nie ma dowodów na skuteczność oksaliplatyny w tych wskazaniach. W najnowszych wytycznych – NCCN 2019 podano natomiast, że istnieją dowody pochodzące z badań II fazy wskazujące na korzyści z zastosowania różnych skojarzeń oksaliplatyny. Według wytycznych ESMO 2016 oksaliplatyna może zastąpić cisplatinę w ramach skojarzenia z gemcytabiną w przypadku chorych, u których występuje ryzyko związane z obciążeniem pracy nerek.

Odnaleziono jedno badanie porównujące ocenianą interwencję z technologią alternatywną – randomizowane badanie kliniczne III fazy Sharma 2019 dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej gemcytabiną i oksaliplatyną (GemOx) z gemcytabiną i cisplatiną (GemCis) u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem pęcherzyka żółciowego.

W badaniu Sharma 2019 w 10,5-miesięcznym okresie obserwacji w przypadku chorych stosujących GemOx odnotowano nieco dłuższą medianę (9,0 mies. vs 8,3 mies.) i wyższą średnią (11,2 mies. vs 10,4 mies.) przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów przyjmujących GemCis. Wyniki nie były jednak istotne statystycznie. Mediana PFS w grupie GemOx wyniosła 5,0 mies. i była istotnie statystycznie dłuższa od mediany PFS w grupie GemCis (4,0 mies.). Nie zaobserwowano znamienności statystycznej różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Ponieważ badanie Sharma 2019 obejmowało pacjentów z nowotworami pęcherzyka żółciowego, co stanowi tylko część populacji określonej w zleceniu MZ, do opracowania włączono jedno ramię z badania RCT III fazy Lee 2012 – chorych stosujących GemOx w leczeniu nowotworów dróg żółciowych, którego populacja odpowiada populacji wskazanej w zleceniu MZ. W badaniu Lee 2012 u 2% pacjentów leczonych schematem GemOx odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 14% – odpowiedź częściową. Stabilizację choroby osiągnęła ponad połowa pacjentów natomiast progresja choroby wystąpiła u 22% z nich.

W badaniu tym mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 4,2 mies., natomiast mediana przeżycia całkowitego – 9,5 mies. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: wysoki poziom AST, neuropatia oraz nudności.

W 2014 roku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniowali usunięcie świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Standardem postępowania w ocenianych wskazaniach jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny.

Produkty lecznicze zawierające gemcytabinę i cisplatynę, znajdujące się na liście refundacyjnej, również nie są zarejestrowane w ocenianych wskazaniach.

Aspekty ekonomiczne

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 817 chorych. Brak jest podstaw do określenia w jakim stopniu schemat gemcytabina + oksaliplatyna zastąpiłby schemat gemcytabina + cisplatyna. W przypadku założenia o refundacji jedynie schematu gemcytabina + oksaliplatyna, koszt 1 cyklu leczenia w tej populacji wyniesie 103,6 tys. zł, natomiast koszt 6 cykli terapii (maksymalna liczba cykli w badaniu Sharma 2019) – 621,7 tys. zł. Przyjmując założenie o refundacji jedynie technologii alternatywnej – schematu gemcytabina + cisplatyna koszt 1 cyklu terapii populacji docelowej wyniesie 87,5 tys. zł, natomiast koszt 8 cykli (maksymalna liczba cykli w badaniu Sharma 2019) – 700,0 tys. zł.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ust. 3 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 5 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 raportu nr: OT.4320.5.2020 „Oksaliplatyna we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24)”. Data ukończenia: 6 lutego 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku
w sprawie oceny zasadności dokonania zmian w opisie świadczenia
„System Ciągłego Monitorowania Glikemii w czasie rzeczywistym
(CGM RT) u dzieci i młodzieży do 26 roku życia z cukrzycą typu 1
leczonych za pomocą pompy insulinowej”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadną zmianę opisu świadczenia ciągłego monitorowania glikemii, uwzględniającą system Eversense firmy Roche oraz uznaje za racjonalne jego włączenie do finansowania w ramach świadczeń zdrowotnych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Głównym celem leczenia cukrzycy jest osiągnięcie właściwego poziomu glikemii. W cukrzycy typu 1 niezbędne jest stosowanie insuliny. Zalecany modelem leczenia jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia, która polega na wielokrotnych wstrzyknięciach insuliny w ciągu dnia lub ciągłym podskórnym wlewie insuliny z wykorzystaniem pompy insulinowej. Bieżące monitorowanie glikemii oraz jej retrospektywna ocena stanowią integralną część prawidłowego leczenia. Pacjenci z cukrzycą typu 1, leczeni insulinami powinni dokonywać wielokrotnych pomiarów glikemii w ciągu doby. Długotrwałe utrzymująca się hiperglikemia związana jest z rozwojem przewlekłych powikłań, natomiast wystąpienie hipoglikemii może skutkować nagłymi, poważnymi dla zdrowia skutkami (m.in. uszkodzeniem mózgu), dlatego prawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy, polegające m.in. na utrzymywaniu przez chorego określonych wartości glikemii, jest najważniejszym ze znanych sposobów prewencji rozwoju powikłań cukrzycy.

Pacjenci z cukrzycą i dużymi wahaniami poziomu glukozy w celu uniknięcia epizodów hiperglikemii a w szczególności groźnych epizodów hipoglikemii muszą często badać poziom cukru we krwi aby wykryć zagrożenie i adekwatnie postępować. W chwili obecnej dla pacjentów z cukrzycą. W chwili obecnej pacjenci z cukrzycą typu I mogą korzystać z dostępnych metod monitorowania poziomu glikemii (systemy CGM), a NFZ dopłaca do kosztów tych technologii.



Do tej pory dostępne były systemy CGM-RT z przezskórnym sensorem glikemii samodzielnie zakładanym i zdejmowanym przez pacjenta:

- Medtronic Inc. (sensory: Enlite, Guardian 3 i współpracujące nadajniki),
- Dexcom Inc. (sensory: Dexcom®SEVEN, Dexcom G4, Dexcom G5 i współpracujące nadajniki),
- Medtrum Technologies Inc.

Powyższe systemy mają żywotność 7 do 14 dni.

Wnioskowana technologia to system Eversense XL firmy Roche Diabetes Care Polska Sp. z o.o. ze wszczepianym pod skórę czujnikiem glikemii i transponderem umieszczanym na skórze ponad czujnikiem. Wymiana czujnika, wymagająca nacięcia skóry, winna standardowo odbywać się co 5 miesięcy (150 dni).

Dowody naukowe

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym odnaleziono badania jednoramienne, dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i akceptowalności stosowania systemu Eversense – pięć prospektywnych badań klinicznych oraz jedno badanie retrospektywne, będące analizą zgromadzonych danych pomiarowych. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio system Eversense z innym systemem CGM-RT oraz badań, które pozwoliłyby na porównania pośrednie. Włączone do analizy badania nie są wysokiej wiarygodności. Żadne z nich nie stosowało randomizowanego doboru do porównywanych grup.

Zgodnie z raportem FDA (P150019), dotyczącym systemu Eversense, w badaniu Christiansen 2018 (PRECISE II) oraz Christiansen 2019 (PRECISION) stosowano zmodyfikowaną wersję sensora i nadajnika (która obecnie dostępna jest zarówno w Europie jak i USA) w odróżnieniu do europejskiego badania Kropff 2017 (PRECISE), w którym posługiwano się pierwotną wersją systemu. W opisie pozostałych analizowanych badań brak jest informacji, która wersja systemu została przebadana. Chociaż modyfikacje sensora nie zmieniły znacząco jego budowy, nie wiadomo, czy mogły mieć to wpływ na wyniki.

Problem ekonomiczny

Roczny koszt finansowania obecnie jednego z systemów CGM-RT dla jednego pacjenta wynosi 8 700 zł. Z czego 6 090 zł pokrywa NFZ a 2 610 zł pacjent (finansowanie odbywa się zgodnie z ustalonym przez Ministra Zdrowia limitem, w którym udział własny świadczeniobiorcy wynosi 30%).

Brak wiarygodnych badań wskazujących na lepsze efekty kliniczne systemu Eversense XL w stosunku do innych systemów CGM-RT. Koszt Eversense XL jako kolejnego dostępnego systemu CGM powinien być niższy niż obecnie stosowane. A na koszt ten składają się koszt samego systemu oraz koszt świadczenia zdrowotnego jego podskórnego założenia lub wymiany.

Główne argumenty decyzji

Brak wiarygodnych dowodów naukowych aby Eversense XL przyczyniał się bardziej niż inne systemy ciągłego monitorowania glikemii do wyższej efektywności klinicznej leczenia cukrzycy.

Dużo rzadsza w przypadku Eversense XL niż w konkurencyjnych systemach konieczność wymiany sensora może być uznana za cechę korzystną, ale wiąże się z postępowaniem inwazyjnym, co pociąga za sobą dodatkowe ryzyka.

Dla pacjenta i jego lekarza możliwość korzystania z alternatywnych technologii zwiększa szansę dobrania najlepiej odpowiadającej indywidualnym potrzebom.

Zwiększenie liczby dostępnych systemów CGM zwiększy konkurencję pomiędzy oferentami sprzyjając obniżce kosztów płatnika.

Uwaga Rady

Wnioskowany system monitorowania glikemii winien być traktowany jako alternatywa dla funkcjonujących systemów niewszczepialnych. Koszt roczny stosowania tej technologii nie powinien być wyższy dla płatnika publicznego ani dla pacjenta niż systemów alternatywnych. Biorąc pod uwagę istniejące aktualnie przepisy prawne, stworzenie prawidłowego mechanizmu finansowania Rada uważa za niemożliwe i sugeruje rozważenie korekty legislacyjnej.

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 publicznych nr: WS.4320.10.2019 „Zmiany w opisie świadczenia ciągłego monitorowania glikemii, uwzględniające system Eversense firmy Roche oraz racjonalność jego włączenia do finansowania w ramach świadczeń zdrowotnych”.
Data ukończenia: 6 lutego 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 30/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku
w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie
lekowym B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby
typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności zmian w programie lekowym B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2),” przedstawionych w załączniku do zlecenia Ministra Zdrowia. Większość z proponowanych zmian polega na ujednoczeniu kryteriów kwalifikacji oraz monitorowania, dwie zmiany mogą mieć wpływ na populację pacjentów leczonych w programie lekowym: 1) usunięcie kryterium kwalifikacji „Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby” oraz 2) dodanie kryterium kwalifikacji: „W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wirerii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/ pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir)”.

Dowody naukowe

Dostępne dowody naukowe i opinie ekspertów potwierdzają zasadność stosowania leków pangenotypowych w przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wirerii. Należy jednak zauważyć, że w żadnej z publikacji badań rejestracyjnych dla leków pangenotypowych: Maviret (glekaprewir/pibrentaswir) i Eplusa (sofosbuwir/walpataswir) nie zawarto informacji na temat chorych bez oznaczonego genotypu.



Problem ekonomiczny

Przedstawione dane wskazują na niskie prawdopodobieństwo istotnego wpływu proponowanych zmian w programie lekowym na wielkość populacji docelowej uczestniczącej w programie.

Główne argumenty decyzji

Proponowane zmiany nie wpływają na wielkość populacji docelowej i pozostają w zgodzie z rekomendacjami towarzystw naukowych.

Uwagi Rady

Rada zwraca uwagę na podnoszony przez ekspertów problem, polegający na nie uwzględnieniu w przestanej wersji programu leczenia zakażeń HCV za pomocą leków glekaprewir/pibrentaswir oraz ledipaswir/sofosbuwir u młodzieży od 12 roku życia, co Rada proponuje uczynić.

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 nr: OT.4320.34.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: B.71 «Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)»”. Data ukończenia: 6 luty 2020 r.