



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.10.2020.LA

Protokół nr 8/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 24 lutego 2020 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:04.

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 – prowadził posiedzenie
6. Rafał Niżankowski – prowadził posiedzenie
7. Rafał Suwiński
8. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.90 „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD 10: G20)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca pd_l1 pozytywny (icd-10: c34).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD10: C18).
6. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol we wskazaniu: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt.
7. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
8. Zakończenie posiedzenia.



Ad 1. Anetta Undas zgłosiła konflikt interesów w zakresie podmiotu odpowiedzialnego dla leku Nexavar, w związku z czym Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) wyłączyła ją z udziału w głosowaniu nad uchwałą w zakresie pkt. 2 porządku obrad.

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

Ad 2. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Nexavar (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. raka tarczycy.

W trakcie prezentacji analitycznej na posiedzenie przybył Artur Zaczyński, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Propozycję opinii Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

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

W ramach dyskusji Adam Maciejczyk, Rafał Suwiński i Rafał Niżankowski 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 wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.90 dot. zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona. W trakcie wstępnej dyskusji głos zabrali: Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk i Artur Zaczyński. Propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

W trakcie dyskusji Rafał Niżankowski i Artur Zaczyński uzupełnili treść zaproponowanej opinii, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Imfinzi (RDTL) we wskazaniu dot. niedrobnokomórkowego, nieoperacyjnego raka płuca, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski, Rafał Suwiński, Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk, Michał Myśliwiec i Jakub Pawlikowski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji omówił dane z raportu w sprawie leku Avastin (RDTL) we wskazaniu dot. raka jelita grubego, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

Prowadzenie posiedzenia przejął Michał Myśliwiec.

W trakcie dyskusji Maciej Karaszewski, Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński i Maciej Maciejczyk uzupełnili treść zaproponowanej opinii, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”; Rafał Niżankowski był chwilowo nieobecny podczas głosowania) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Propozycję opinii Rady, w sprawie kontynuacji objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol we wskazaniu: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt, przedstawił Maciej Karaszewski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”; Rafał Niżankowski był chwilowo nieobecny podczas głosowania) uchwaliła pozytywną opinię uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Prowadzenie posiedzenia przejął ponownie
Rafał Niżankowski.

Ad 7. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 18 maja 2020 r.

Ad 8. Prowadzący zakończył posiedzenie się o godzinie 11:32.

Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
(w zakresie części pkt 5. i 6. porządku obrad)

Rafał Niżankowski
Przewodniczący Rady Przejrzystości
(w zakresie pkt 1.-części 5. i 7.-8. porządku obrad)

.....
(data i podpis)

.....
(data i podpis)



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 19/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku
w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenibum) w ramach programu
lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo
zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym
(brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek
Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem
radioaktywnym (ICD-10 C73)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenibum), tabletki powlekane, 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 05909990588169, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego obniżenia jego ceny.

Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.

Rada stoi na stanowisku, iż kalkulacja kosztów za QALY, przedstawiona przez Wnioskodawcę, jest zaniżona i konieczne jest uzyskanie daleko bardziej pogłębionego RSS niż zaproponowany przez Wnioskodawcę

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

[Redacted text block]

W świetle zapisów ChPL Nexavar i wytycznych ETA 2019

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Uzasadnienie

Przedmiot wniosku

Przedmiotowa technologia lekowa jest oceniana w Agencji w analizowanym lub w zbliżonym do analizowanego wskazaniu po raz szósty. Produkt leczniczy Nexavar (sorafenib) podlegał ocenie Agencji w analizowanym w niniejszym opracowaniu wskazaniu w 2015 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”. Rekomendacja Prezesa i stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne ze względu na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka oraz niepewny wynik dotyczący opłacalności terapii. Następnie w latach 2018-2019 lek Nexavar podlegał trzykrotnie ocenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach obejmujących leczenie: raka brodawkowatego, raka pęcherzykowego, rak oksyfilnego (z komórek Hürthle’a). Wszystkie opinie Rady Przejrzystości i Agencji były pozytywne.

Problem decyzyjny

Problem zdrowotny

Raki zróżnicowane (brodawkowaty, pęcherzykowy i rak z komórek Hürthle’a) tarczycy to nowotwory złośliwe wywodzące się z komórek pęcherzykowych. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny i odznacza się dobrymi współczynnikami prognostycznymi. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Około 5 –15% pacjentów staje się opornych na terapię jodem radioaktywnym. Rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na terapię jodem promieniotwórczym uznaje się za wskazanie rzadkie. Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 –3,5 lat.

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym. Hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu wnioskodawcy odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie DECISION), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu (produkt Nexavar) w porównaniu do placebo u pacjentów z zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w tym rakiem brodawkowatym, oksyfilnym - z komórek Hürthle'a oraz pęcherzykowym.

W ramach analizy głównej raportowanej w publikacji pełnotekstowej Brose 2014 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą sorafenibu a grupą placebo w zakresie oceny przeżycia całkowitego, nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup. Ze względu na możliwość zniesienia zaślepienia w obu grupach i rozpoczęcia stosowania sorafenibu w grupie kontrolnej w przypadku wystąpienia zdefiniowanej progresji choroby, zastosowano dwie metody statystyczne korygujące wpływ cross-over. Po zastosowaniu metody RPFST (ang. Rank preserved structure failure time) różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej. Dodatkowo, na stronie rejestru clinicaltrials.gov raportowano wyniki końcowe badania DECISION. Odnosnie wartości mediany przeżycia wskazano, iż ze względu na niekompletność danych nie było możliwości jej oszacowania. W momencie zakończenia badania różnica nie była istotna statystycznie, jednocześnie należy zauważyć, iż w trakcie trwania badania ok. 77% pacjentów z grupy placebo rozpoczęło terapię sorafenibem, co może istotnie zaburzać uzyskane wyniki.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów poddanych leczeniu sorafenibem w porównaniu do grupy placebo (10,8 vs 5,6 mies) w populacji całkowitej badania oraz subpopulacjach z rakiem brodawkowatym oraz oksyfilnym z komórek Hurhla'a. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej w subpopulacji pacjentów z pęcherzykowym rakiem tarczycy. Ponadto raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść sorafenibu w ocenie czasu do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika kontroli choroby. Wykazano różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo dla jakości życia wg. kwestionariuszy FACT-G, EQ-5D oraz EQ-5D VAS.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono również w 12 badaniach jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy. Mediana OS w populacji pacjentów z DTC raportowana w badaniach bez randomizacji wynosiła od 10 do 39 miesięcy. W najnowszym badaniu raportujących dane dotyczące rzeczywistej praktyki medycznej Kim 2019 mediana przeżycia nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wynosiła 19,1 mies.).

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem raportowano u chorych otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (98,6% vs 87,6% (RR= 1,13 (95%CI: 1,07; 1,20). Ponadto, wyniki badania DECSION wskazują, iż u pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu do grupy placebo występuje istotnie statystycznie większe ryzyko występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię sorafenibem należą: zespół ręka-stopą, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze.

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych: polskie (Jarząb 2018), europejskie (ETA 2019, ESMO 2019), amerykańskie (NCCN 2.2019, NCI 2018 i ATA 2015) oraz włoskie (SIE 2018).

Wszystkie wytyczne wskazują na sorafenib jako terapię zalecaną bądź możliwą do zastosowania w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2.2019 (National Comprehensive Cancer Network), określają lenwatynib jako terapię preferowaną w stosunku do sorafenibu.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające, argumentując, iż zdaniem eksperta ankietowanego przez AOTMiT w ramach prac nad analizą weryfikacyjną w 2014 r. oraz nad raportami RDTL w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia, gdyż dotychczas nie prowadzono w analizowanej grupie chorych aktywnego leczenia. W chwili obecnej w ramach refundacji we wskazaniu rak tarczycy dostępne są substancje stosowane w ramach chemioterapii: cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Chemioterapia nie stanowi jednak odpowiedniego komparatora, gdyż wytyczne wskazują na brak udokumentowanych naukowo wskazań do jej stosowania w terapii zróżnicowanego raka tarczycy. Wytyczne jako produkt zalecany we wskazaniu postępujący, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, zróżnicowany rak tarczycy obok sorafenibu wymieniają również lenwatynib. Nie jest on jednak refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że przy objęciu refundacją sorafenibu koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Analiza wrażliwości w wariancie analizy uwzględniającym RSS wykazała najwyższe odchylenia na niekorzyść sorafenibu w wariantach dotyczących parametru HR dla przeżycia całkowitego - głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność odnośnie kluczowego parametru uwzględnionego w modelu ekonomicznym – przeżycia całkowitego.

Wnioskodawca do modelu ekonomicznego użył danych o przeżyciu całkowitym (OS) z pierwszej publikacji z roku 2014, pomijając mniej korzystne dane późniejsze. W tej sytuacji w obliczeniach Wnioskodawcy oceniana technologia jest tańsza niż gdyby uwzględnić całość dostępnych danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Refundacja produktu leczniczego: Nexavar (sorafenibum) jest do zaakceptowania jedynie w wariancie uwzględniającym obniżenia ceny poniżej zaproponowanego RSS. Analiza wpływu na budżet wykazała znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego w wyniku objęcia refundacją wnioskowanego leku.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest skuteczność kliniczna ocenianej terapii, potwierdzona również obecnością w międzynarodowych wytycznych klinicznych. Należy podkreślić, że w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia w tym wskazaniu i refundacja sorafenibu spowoduje, że u tych chorych będzie możliwość prowadzenia aktywnego leczenia.

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.4331.68.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: »Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle’a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)«”. Data ukończenia: 14 lutego 2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer 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: Bayer Sp. z o. o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 40/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku
w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie
lekowym B.90 „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu
zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.90 „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia zaproponowanych zmian do Programu Lekowego B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”. Ocena konieczna do wydania w/w opinii ma dotyczyć m.in. klinicznej zasadności ich wprowadzenia oraz wpływu na populację docelową.

Choroba Parkinsona (ChP) należy do chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych OUN (stanowi około 80% wszystkich zespołów parkinsonowskich), która związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Istotą choroby jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie. Kliniczne objawy pojawiają się po zniszczeniu ok. 50% komórek istoty czarnej i spadku produkcji dopaminy. Charakterystyczne dla tej choroby są spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu oraz postawy. Ponadto u chorych występują omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Objawami towarzyszącymi są zazwyczaj zaburzenia wegetatywne. U połowy pacjentów z ChP dochodzi do rozwoju otępienia. Populacja osób dotkniętych chorobą Parkinsona w Polsce jest szacowana na 80-90 tys osób a roczna zachorowalność to 8 tys osób.

Zmiany proponowane dotyczą ujednoczenia kryteriów włączenia do PL oraz porządkują istniejące propozycje co do leczenia pacjentów z ChP za pomocą preparatów dopaminy (lewodopa i karbidopa) jak i apomorfiny.



Dowody naukowe

Leczenie zaawansowanej postaci ChP jest potwierdzone w literaturze i wytycznych towarzystw naukowych oraz wpisane w CHPL.

Problem ekonomiczny

Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.90 wynosiła w 2018 r. maksymalnie 51 osób. Zakładając 10, 15 lub 25% wzrost populacji w związku z zaproponowanymi zmianami w rozpatrywanym programie lekowym, można oszacować, że liczba pacjentów wzrośnie do odpowiednio 56, 59 i 64 osób. Będzie się to wiązało ze wzrostem kosztów o 0,29, 0,44 i 0,73 mln zł. Zdecydowaną większość (ok. 95%) kosztów programu oraz kosztów inkrementalnych stanowią koszty substancji czynnych.

Należy jednak rozważyć możliwość większego odsetka pacjentów kwalifikowanych, szczególnie do leczenia apomorfina, które to leczenie obecnie było znacznie ograniczone ze względu na kryteria włączenia (10% wszystkich pacjentów z PL).

Zmiany w zapisach obejmować mogą znacznie szersze grupy osób dotkniętych ChP (ponad maksymalnie szacowane 25% wzrostu populacji zakwalifikowanych do PL). Dotyczyć to może pacjentów, którzy wybiorą taką metodę leczenia zamiast głębokiej stymulacji mózgu (DBS) i dlatego należy wydatki projektować do całkowitej populacji osób z ChP w Polsce oraz szacować redukcję kosztów związanych z operacyjnym leczeniem metodą głębokiej stymulacji mózgu (DBS) poprzez przejęcie ryku na rzecz leczonych metodami mniej inwazyjnymi w ramach PL.

Główne argumenty decyzji

Zmiany merytoryczne i prowadzące do uporządkowania i ujednoczenia wszystkich form terapii zaawansowanej choroby Parkinsona. Kryteria kwalifikacyjne powinny uwzględniać specyfikę danej metody leczenia i nie powinny dyskryminować pacjentów, którzy nie chcą bądź nie mogą mieć wszczepionego stymulatora mózgu jak i wykonywanego MRI głowy z różnych powodów, co w obecnej sytuacji powoduje brak możliwości kwalifikowania tych osób do programu.

Uwagi Rady:

Wprowadzenie zapisu dotyczącego monitorowania leczenia apomorfina, w punkcie nr 4 dotyczącym oceny stanu ruchowego co 3 miesiące a następnie co 6 miesięcy pozostaje w sprzeczności z pkt 4 dotyczącym kryterium wyłączenia, gdzie ocena funkcji ruchowych będących podstawą kontynuacji terapii jest wykonywana co 3 miesiące. Może to powodować niepotrzebną kontynuację terapii i dodatkowo niepotrzebnie obciążać budżet płatnika.

Ponadto, w pkt 4 dotyczącym kryteriów wyłączenia użycie określeń „obniżenie o co najmniej 20%” oraz „redukcja o co najmniej 30%” powinno zostać ujednolicone i merytorycznie uzasadnione.

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.4320.36.2019 „Opracowanie w sprawie proponowanych zmian w programie lekowym B.90 »Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD 10 G.20)«”. Data ukończenia: 19 lutego 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 41/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: nieoperacyjny,
niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34)

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

- *Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, zawierająca 120 mg durwalumabu, kod EAN: 05000456031486;*
- *Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, zawierająca 500 mg durwalumabu, kod EAN: 05000456031493,*

we wskazaniu: nieoperacyjny, niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34), pod warunkiem, że czas jaki minął od zakończenia radioterapii do rozpoczęcia leczenia durwalumabem nie przekroczył 42 dni (6 tygodni) oraz że nie nastąpiła progresja choroby po przeprowadzonej chemioradioterapii, a także że aktualny stan funkcjonalny pacjenta jest dobry (0-1 w skali WHO).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: nieoperacyjny, niedrobnokomórkowy rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu pacjent dotychczas poddany był radioterapii IMRT 66Gy/33 fr. w skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią 2 kursy DDP (cisplatyna) + NVB, po których nastąpiła częściowa regresja zmian. Zdaniem Rady skrót NVB należy odczytywać jako navelbiną, a nie nivolumab jak widnieje w niektórych dokumentach dotyczących zlecenia. Schemat cisplatyna z navelbiną jest rutynowo stosowany w skojarzeniu z radioterapią w Polsce, w odróżnieniu do stosowania nivolumabu, który nie jest stosowany ani rekomendowany w trakcie radiochemioterapii, zarówno w Polsce jak i za granicą. Rokowanie u chorych, u których stosowano



radiochemioterapię z powodu zaawansowanego miejscowo niedrobnokomórkowego raka płuca jest poważne: przeżycia 5-letnie obserwowane są u 20-30% chorych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczna stosowania durwalumabu w porównaniu z placebo) oceniano w badaniu z randomizacją (PACIFIC) u chorych poddanych radiochemioterapii z powodu miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Do badania włączano chorych którzy ukończyli przynajmniej 2 cykle radykalnej chemioterapii pochodnymi platyny z radioterapią w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania i których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1, całkowite dawki promieniowania mieściły się w przedziale 54 do 66 Gy. Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioradioterapii. W badaniu PACIFIC wykazano, iż stosowanie durwalumabu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite: aktualizowane 2-letnie przeżycia wynosiły 66.3% w grupie badanej, w porównaniu z 55.6% w grupie kontrolnej. Aktualizacja wyników badania PACIFIC (ASCO 2019) wykazała, że 3-letnie przeżycia wynosiły 57.0% w grupie badanej, w porównaniu z 43.5% w grupie kontrolnej. Obserwowano też istotny statystycznie zysk w zakresie czasu do progresji. Rada Przejrzystości zwraca, uwagę na to, że w badaniu PACIFIC losowe przyporządkowanie do leczenia durwalumabem lub placebo (randomizacja) musiało nastąpić w czasie 1-42 dni od zakończenia radioterapii. Pierwsza dawka leku podawana była w dniu randomizacji. Oznacza to, że leczenie durwalumabem rozpoczynano nie później niż 6 tygodni od zakończenia radioterapii. Zdaniem Rady skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania durwalumabu, który włączono później niż po upływie 6 tygodni od zakończenia radioterapii nie jest wystarczająco poznana. Znalazło to odzwierciedlenie w stanowisku Rady.

Bezpieczeństwo stosowania

W grupie leczonej durwalumabem istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 lub 4, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego. W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem nie stwierdzono, jednak, istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Zgodnie z tymi wynikami tolerancję leczenia można, zatem, uznać za zadowalającą.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków zdecydowała, że korzyści płynące z zastosowania Imfinzi są większe niż związane z nim ryzyko. Podobną opinię wyraził ekspert krajowy.

Konkurencyjność cenowa

Koszt 90-dniowej terapii obejmującej zużycie 7 ampułek po 500 mg oraz 21 ampułek po 120 mg roztworu Imfinzi (durwalumab) określono na [REDACTED]. Aktualnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

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

Według opinii eksperta populacja docelowa wyniesie ok. 500 chorych rocznie. Koszt finansowania ze środków publicznych Imfinzi (durwalumab) w ramach RDTL u 500 pacjentów przez 3 miesiące (7 fiolek po 500 mg, 21 fiolek po 120 mg) wyniesie [REDACTED] (brutto) przy uwzględnieniu ceny zawartej w analizie wnioskodawcy. Rada zwraca uwagę na to, że lek był już wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Prezes Agencji rekomendował, wówczas, objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem obniżenia ceny leku.

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

Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo. Opinia ta jest zgodna z oceną krajowego eksperta. U chorych, którzy nie otrzymują aktywnego leczenia po radiochemioterapii przeżycia całkowite są gorsze, niż u tych którzy otrzymali durwalumab (przeżycia dwuletnie 55.6% vs. 66.3%).

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 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr: WS.422.1.2020 „Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34)”. Data ukończenia: 19 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 42/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego
(ICD-10: C18)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18), w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI i dobrym stanie funkcjonalnym pacjenta (0-1 wg WHO).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano dodatkowe informacje dot. wskazania (rozsiew do wątroby, obecność mutacji KRAS), wcześniejszych terapii (leczenie operacyjne) oraz planowane dalsze leczenie (schemat FOLFOXIRI z bewacyzumabem).

Analizowane wskazanie jest zgodne z ChPL. Lek został również zarejestrowany przez FDA 26 lutego 2004 r. w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Oceniany produkt leczniczy we wskazaniu szerszym niż analizowane, tj. w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) w ramach programu lekowego, uzyskał negatywne opinie zarówno Prezesa AOTMiT, jak i Rady Przejrzystości [SRP 12/2018, RPA 11/2018], ale od tego czasu zmieniły się okoliczności refundacyjne ocenianej technologii.

Bewacyzumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”



w skojarzeniu z chemioterapią: FOLFIRI – pierwsza linia leczenia; FOLFOX-4 – druga linia leczenia.

Pacjenci z wnioskowanym wskazaniem (bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI) pacjenci z wnioskowanym wskazaniem nie kwalifikują się do leczenia bewacyzumabem w ramach obecnego programu lekowego (ze względu na brak wcześniejszego leczenia oksaliplatyną).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przegląd Garcia-Afonso 2019 przedstawia dane dla 10 badań, w których w leczeniu raka jelita grubego zastosowano Bewacyzumab+FOLFOXIRI. Wartość mediany OS wynosi w badaniach klinicznych od 28 do 34 miesięcy, a w I linii leczenia prowadzi do uzyskania mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) przekraczającej 9 miesięcy.

Europejskie wytyczne ESMO 2016 w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego w oparciu o terapie celowane, wskazuje na możliwość zastosowania bewacyzumabu ze schematem FOLFOXIRI w przypadku wybranych pacjentów, u których można zastosować intensywne leczenie, są zmotywowani do leczenia, a celem jest zmniejszenie guza. Możliwe jest również zastosowanie powyższego skojarzenia w przypadku pacjentów z mutacją BRAF, u których można zastosować intensywne leczenie. Wytyczne NCCN 2020 w ramach terapii systemowej dla zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego w przypadku pacjentów leczonych w ramach intensywnej terapii zalecają podanie schematu FOLFOXIRI w połączeniu z bewacyzumabem (siła zaleceń 2A).

Bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie Garcia-Alfonso 2019 udało się pozyskać informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania Bev+FOLFOXIRI w 9 z 10 badań klinicznych (w badaniu TRIBE2 nie opublikowano danych dotyczących bezpieczeństwa). We wszystkich badaniach odnotowano wystąpienie działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego. We wszystkich 9 badaniach wystąpiła neutropenia (20-73% pacjentów), w 8 biegunka (11-30% pacjentów), w 4 gorączka neutropeniczna (5-22% pacjentów) i w 3 nadciśnienie tętnicze (22-35%). Inne działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego sprawozdawane w badaniach to: zakrzepowe zapalenie żył, nudności, wymioty, leukopenia, neuropatia obwodowa i zapalenie jamy ustnej.

Odnaleziono komunikat EMA z 12.11.2019r. w którym wskazano, że do najczęściej występujących działań niepożądanych po zastosowaniu bewacyzumabu należą nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka i ból brzucha. Najpoważniejsze działania niepożądane to perforacja przewodu pokarmowego (dziura w ścianie jelita), krwotok i tętnicza choroba zakrzepowozatorowa.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab) posiada centralną rejestrację EMA wskazaniu szerszym niż wnioskowane można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Avastin 6 podań po 240 mg co 2 tygodnie; 6 fiolek po 4 ml, 12 fiolek po 10 ml, 10 mg/ml wyniesie 24 337,64 zł brutto.

Uwzględniając cenę za opakowanie leku Avastin z aktualnego obwieszczenia MZ, koszt 3 miesięcznej terapii wynosi 32 810,40 zł brutto (28 fiolek).

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

Koszt trzech miesięcy terapii lekiem Avastin 400 pacjentów wyniesie w zależności od źródła oszacowanego kosztu 9 735 056 zł (koszt ze zlecenia MZ) - 13 124 160 zł (koszt na podstawie Obwieszczenia MZ). Wydaje się jednak, że rzeczywisty koszt będzie o wiele mniejszy od prognozowanego, ze względu na zawężenie populacji wnioskowanej.

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

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla produktu leczniczego Avastin. Wytyczne jako potencjalne alternatywne technologie do zastosowania bewacyzumabu wskazują na cetuksymab, panitumumabu, nivolumab lub pembrolizumab, aflibercept czy regorafenib. Niemniej jednak w ocenianym wskazaniu, żadna ze wskazanych technologii nie może zostać zastosowana.

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 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: BP.422.11.2020 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD10: C18)”. Data ukończenia: 19.02.2020.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 43/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną styrypentol we wskazaniu pozarejestacyjnym: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt.

Uzasadnienie

Dotychczas oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości jednokrotnie w ocenianym wskazaniu. W opinii Rady Przejrzystości nr 82/2017 z dnia 27 marca 2017 roku uznano za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną styrypentol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt wyłącznie w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. W wyniku powtórnego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych i rekomendacji ani nowych dowodów naukowych do postępowania w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce u niemowląt w stosunku do przeglądu dokonanego na potrzeby poprzedniej opinii. Odnaleziono nową pracę poglądową (Nickles 2017), w której część wyników było wykorzystane przy opracowaniu poprzedniej opinii Rady Przejrzystości oraz dwa nowe opisy trzech przypadków niemowląt, w których wskazano na skuteczność we wskazaniu złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt styrypentolu w ograniczeniu liczby napadów padaczkowych - 2 przypadki (Djuric 2011) lub ich wyeliminowaniu (Merdariu 2013).



Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 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 opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Aneks do raportu nr: OT.434.10.2017, Raport nr: OT.4321.59.2019 „Styrypentol w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt”. Data ukończenia: luty 2020 r.