



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.11.2020.MKZ

Protokół nr 7/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 2 marca 2020 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:02

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
3. Rafał Niżankowski
4. Tomasz Pasierski
5. Jakub Pawlikowski
6. Rafał Suwiński
7. Janusz Szyndler

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Rena Start we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vectibix (panitumumabum) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego - jelito ślepe (ICD-10: C18.0).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Roactemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (cabozantinibum) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22). .
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).



7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8).
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cyramza (ramucirumab) we wskazaniu: uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8).
10. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne nieokreślone chłoniaki T)”.
11. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w „przewlekłym zakażeniu HCV i HBV” wraz z odniesieniem do modelowego rozwiązania pn. „Profilaktyka przewlekłych zakażeń HCV u osób dorosłych”.
12. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
13. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w stosunku do leków Opdivo i Yervoy. Rada jednogłośnie zdecydowała o wyłączeniu go z głosowania nad wnioskami objętymi punktami 6 i 7 porządku obrad (7 głosów „za”). Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) zatwierdziła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji streścił raport w sprawie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Rena Start (import docelowy) we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia.

W trakcie prezentacji analitycznej na posiedzenie przybył Maciej Karaszewski, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W trakcie prezentacji stanowiska Rady na posiedzenie przybył Tomasz Młynarski, który nie zadeklarował konfliktu interesów.

Głos zabrali: Rafał Nizankowski, Michał Myśliwiec oraz Janusz Szyndler.

Rada wysłuchiwała dopuszczonych do udziału w posiedzeniu ekspertów, specjalistów z dziedziny chorób serca dzieci oraz nefrologii, którzy odpowiadali także na pytania Rady.

W trakcie rozmowy z ekspertami na posiedzenie przybył Artur Zaczyński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Propozycję opinii Rady dla leku Vectibix (RDTL) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego - jelito ślepe przedstawił Tomasz Pasierski, natomiast analityk Agencji dopowiedział informacje z raportu.

W wyniku dyskusji, w której głos zabrali: Rafał Suwiński, Michał Myśliwiec i Tomasz Pasierski, zmodyfikowano 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. Na wstępie Artur Zaczyński zgłosił konflikt interesów dotyczący leku Roactemra (RDTL) we wskazaniu dot. zapalenia tętnic, w związku z czym Rada jednogłośnie zdecydowała o wyłączeniu go z głosowania nad przedmiotowym wnioskiem (9 osób „za”).

Następnie analityk Agencji podsumował najważniejsze informacje z raportu, a propozycję opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

Głos zabrał Rafał Niżankowski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”, Artur Zaczyński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował dane z raportu w sprawie leku Cabometyx (RDTL) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy, a propozycję opinii Rady przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W wyniku uwagi zgłoszonej przez Rafała Suwińskiego, Rada zmodyfikowała treść zaproponowanej opinii, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”, Rafał Niżankowski nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność na sali) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6 oraz Ad 7. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leków: Opdivo (RDTL) i Yervoy (RDTL) stosowanych w skojarzeniu, we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami.

Propozycję opinii Rady w sprawie powyższych leków przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji głos zabrali: Rafał Suwiński oraz Janusz Szyndler.

Ad 6. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”; w głosowaniu nie brał udziału Rafał Suwiński, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”; Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie Alecensa (RDTL) we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny, a propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

Głos zabrali Rafał Suwiński oraz Michał Myśliwiec, w wyniku czego Rada dokonała modyfikacji treści zaproponowanej opinii.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Cyramza (RDTL) we wskazaniu: uogólniony rak gruczołowy żołądka, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

Głos zabrali Janusz Szyndler oraz Rafał Suwiński, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Analityk Agencji omówił temat dot. zmian w programie lekowym B.77 dot. leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

Głos zabrał Tomasz Pasierski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 11. Propozycję opinii Rady w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w „przewlekłym zakażeniu HCV i HBV” przedstawił Janusz Szyndler, a Analityk Agencji dopowiedział informacje z raportu.

W dyskusji uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Janusz Szyndler oraz Maciej Karaszewski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Ad 12. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 25 maja 2020 r.

Ad 13. Prowadzący zakończył posiedzenie się o godzinie 12:22.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 20/2020 z dnia 2 marca 2020 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart
we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków
i niemowląt do 1 roku życia

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka 400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem dotyczy możliwości udzielania zgody Ministra Zdrowia na import docelowy preparatu Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia. Renastart jest to wysokoenergetyczny produkt z niską zawartością białek, wapnia, chlorku, potasu, fosforu i witaminy A. Zawiera białko serwatkowe, aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe i długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (LCP): kwas arachidonowy (AA) i dokozaheksaenowy (DHA).

W 2018 r. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na import docelowy leku w szerszej populacji (przewlekła niewydolność nerek u noworodków i dzieci do 10 r życia). W 2019 r. Rada uznała za niezasadne wydawanie zgód na import docelowy podobnego preparatu (Kinderegen). Również negatywne były rekomendacje Prezesa AOTMiT.

Dowody naukowe

Brak jest przekonujących dowodów skuteczności i bezpieczeństwa śsspż Renastart, także u noworodków i niemowląt do 1. roku życia w późnych stadiach przewlekłej choroby nerek. Jedyna publikacja pełnotekstowa opisuje przypadek 31 tygodniowego noworodka, u którego Renastart zapobiegał skutecznie hiperkaliemii (Keung 2017). Badanie Desloovere2014, przedstawione w formie plakatu konferencyjnego, dotyczyło skuteczności Renastartu w zwalczaniu hiperkaliemii u 18 noworodków i dzieci od 0 do 3,5 r.ż. (średnio 0,6 roku). Poster



konferencyjny (Armborst 2019) podsumował wyniki otwartego badania u 15 chorych dzieci do 10 r życia, bez grupy kontrolnej, prowadzonego w 3 ośrodkach niemieckich. Wykazano, że żywienie produktem Renastart jest dobrze tolerowane, nie raportowano zdarzeń niepożądanych, stężenie potasu, fosforu utrzymywało się w normie, pacjenci przybierali na masie ciała, a stężenie albuminy wzrastało.

Odnaleziono wytyczne 9 instytucji, zalecające utrzymanie odpowiedniego poziomu wapnia i fosforanów u dzieci i niemowląt z przewlekłą chorobą nerek. W wytycznych 3 towarzystw brytyjskich wskazano preparaty Renastart i Kindergen do stosowania u niemowląt z chorobami nerek w wieku 0-6 miesięcy, bez preferowania któregośkolwiek z nich (FSNT 2018, NUH-CRU 2018, CPD-BDA 2015). W wytycznych walijskich z 2014 r. (WN 2014) wymieniono preparat Renastart jako specjalistyczną mieszankę dla wcześniaków z niewydolnością nerek. W rekomendacjach europejskich (EPDWG 2012) i międzynarodowych (KDIGO 2017) nie odniesiono się do kwestii stosowania śsspż w PChN. W 2013 r. PBAC zarekomendował finansowanie Renastart, z maksymalną ilością 4-5 powtórzeń.

Dwoje ekspertów klinicznych powołanych przez AOTMiT opowiedziało się za refundacją Renastartu u dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Do głównych argumentów stanowisk należały: wsparcie w zapobieganiu hiperkaliemii, powikłaniom kosztym, umożliwienie uzyskania odpowiedniego przyrostu masy ciała pacjenta, istotne uzupełnienie leczenia objawowego i przygotowanie do przeszczepienia nerki. Szczególną uwagę zwrócono na wysokie koszty oraz ograniczone możliwości stosowania innych opcji terapeutycznych, m.in. preparatów do hamowania wchłaniania fosforanów i potasu. Jeden z ekspertów wskazał, iż populację docelową powinna być przewlekła choroba nerek w stopniu G 4-5.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, cena 1 opakowania preparatu Renastart, sprowadzonego w latach 2017-2019, wyniosła 222,20 zł, natomiast preparatu Kindergen, bez zawartości kwasów tłuszczowych, 160,16 zł. Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, średni roczny koszt leczenia preparatem Renastart 1 pacjenta wynosi 10 128,62 PLN, natomiast preparatem Kindergen – 10 588,36 PLN. Finansowanie preparatu Renastart w ramach importu docelowego w ocenianej populacji liczącej około 55 pacjentów może wiązać się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok. 557 tys. PLN rocznie, natomiast finansowanie preparatu Kindergen na poziomie 582 tys. PLN rocznie.

Główne argumenty decyzji

Brak jest przekonujących dowodów na skuteczność śsspż Renastart (poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp.). Dwa

badania u 15-18 chorych), wskazujące na skuteczność Renastartu w kontrolowaniu kaliemii i fosfatemii, przedstawiono tylko w formie abstraktu (Desloovere 2014, Armborst 2019. W Polsce dostępne są leki obniżające stężenie potasu i fosforu.

Według opinii powołanych przez AOTMiT ekspertów, Renastart powinien być refundowany u dzieci, w celu normalizacji kaliemii i fosfatemii oraz poprawienia bilansu energetyczno-białkowego i przygotowania do transplantacji nerki (osiągnięcia masy ciała ≥ 8 kg).

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.2.2020 „Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia”. Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 44/2020 z dnia 2 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vectibix (panitumumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 400 mg, we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0), pod warunkiem stosowania wyłącznie u chorych z obecną mutacją BRAF V600E w ramach leczenia skojarzonego z dabrafenibem i trametynibem.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak jelita grubego jest powszechnym nowotworem o złym rokowaniu. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i mutacją BRAF V600E, po niepowodzeniu terapii początkowej, wynosi od 4 do 6 miesięcy. Aktualne wskazanie dotyczy chorych, u których stosowano dotychczas leczenie operacyjne oraz uzupełniające w postaci schematu XELOX, po których nastąpił szybki nawrót leczony chemioterapią wg schematu FOLFIRI. Wykazano, że pacjent ma mutację BRAF V600, bez mutacji w genach NRAS i KRAS i nie ma możliwości leczenia antyangiogennego. Wskazanie do zastosowania panitumumabu wynika z tego, że jest on elementem leczenia skojarzonego wraz z dabrafenibem i trametynibem (warunkiem otrzymania tych leków w ramach otwartego dostępu jest dołączenie inhibitora EGFR).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena skuteczności opiera się na jednym niezaślepionym badaniu II fazy Corcoran 2018, w którym wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego z obecną mutacją BRAF V600E wykazano skuteczność i bezpieczeństwo trzech terapii skojarzonych: panitumumabu z dabrafenibem, panitumumabu z trametynibem oraz panitumumabu z dabrafenibem i trametynibem.



Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4. wystąpiły u 70% pacjentów leczonych analizowanym schematem trójlewkowy. Były to najczęściej: wysypka (11%), trądzikowe zapalenie skóry (10%), biegunka i zmęczenie (po 7%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Duża, z uwagi na bardzo złe rokowanie wnioskowanej populacji.

Konkurencyjność cenowa

Cetyksymab, który może być komparatorem, jest ██████████ od panitumumabu.

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

Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi 100 pacjentów rocznie. Koszt terapii panitumumabem 100 pacjentów w horyzoncie 3 mies. wyniesie ok. ██████████ wg kosztów ze zlecenia MZ oraz ok. 3,3 mln PLN wg danych z Obwieszczenia MZ. W horyzoncie rocznym koszty te wyniosą odpowiednio ok. ██████████ oraz 13,1 mln PLN.

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

Alternatywą jest brak aktywnego leczenia z zastosowaniem najlepszej terapii wspomagającej. Możliwe jest zastosowanie cetuksymabu w miejsce panitumumabu.

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: OT.422.9.2020 „Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: Nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0)”. Data ukończenia: 18 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Amgen Europe B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Europe B.V..



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 45/2020 z dnia 2 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/0,9 ml, 4 amp.-strz., we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6), pod warunkiem braku skuteczności metotreksatu lub przeciwwskazań do jego zastosowania.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. giant cell arteritis, GCA) to martwicze zapalenie dużych i średnich naczyń, prowadzące do ich odcinkowych zwężeń i okluzji, a w konsekwencji do zaburzeń ukrwienia narządów. GCA jest najpowszechniejszą formą zapalenia naczyń, która może powodować krytyczne niedokrwienie i dlatego uważa się je za stan nagły, wymagający pilnej interwencji. W przebiegu choroby nawet u 1/5 pacjentów dochodzi do utraty wzroku, czemu może zapobiec wczesne rozpoznanie i podjęcie leczenia. Częstość występowania GCA w Europie ocenia się na 12/100 000 osób. Wnioskowana terapia dotyczy pacjenta, u którego od początku leczenia stosowano steroidoterapię (60 mg prednisonu dziennie; dawka stopniowo zmniejszana do 15 mg/ dzień). Kilukrotne próby obniżenia dawki zakończyły się niepowodzeniem. Ze względu na istnienie powikłań steroidoterapii w postaci złamań osteoporotycznych kręgosłupa, konieczna jest szybka redukcja dawki lub całkowite ich wycofanie. Nie zastosowano metotreksatu ze względu na „zbyt długie oczekiwanie na efekt”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, lek RoActemra jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic u dorosłych pacjentów. W 2018 r. lek był oceniany w analizowanym wskazaniu przez AOTMiT,



a Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2018 z dnia 1 października 2018 r. i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2018 z dnia 3 października 2018 r. były pozytywne. Wytyczne praktyki klinicznej EULAR 2018 wskazują tocilizumab do stosowania w drugiej linii leczenia opornego lub nawrotowego olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej (tocilizumab+prednizon) względem komparatora (placebo+prednizon) w zakresie m.in. trwałej remisji choroby, wystąpienia nawrotu/zaostrenia choroby, niższej skumulowanej dawce glikokortykosteroidów, poprawie jakości życia oraz wdrożenia terapii ratunkowej prednizonem. (GiACTA, Stone 2019, Strand 2019, Calderon-Goercke 2019, Adler 2019).

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu RoActemra należą: reakcje w miejscu podania, zakażenia górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemia.

Do najcięższych działań niepożądanych należą: ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku RoActemra, stosunek korzyści do ryzyka zastosowania leku w tym wskazaniu Europejska Agencja Leków uznała za korzystny.

Konkurencyjność cenowa

Lek ten jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M.05, M.06, M.08)”. W ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego stosowania leku RoActemra w analizowanym wskazaniu, w ramach programu lekowego, proponowana cena leku wynosiła 3 640 PLN netto,

[REDAKTOWANE], która wynosi 3095,82 PLN brutto.

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

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej, stosowanej w ramach RDTL, w wariantcie minimalnym (30 pacjentów) przez 3 mies. powinien być niższy niż 0,28 mln PLN brutto, natomiast w wariantcie maksymalnym (597 pacjentów) - niższy niż 5,54 mln PLN. Szacowanie kosztów obarczone jest dużą niepewnością ze względu na znaczne rozbieżności w ocenie

populacji docelowej przez ekspertów, istniejącej umowy podziału ryzyka i czasu leczenia.

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

Uwzględniając odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

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: OT.422.14.2020 „RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6)”. Data ukończenia: 27.02.2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 46/2020 z dnia 2 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy
(ICD-10: C22)

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

- Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 40 mg,
- Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg,

we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22), pod warunkami:

1. nieskuteczności stosowania sorafenibu,
2. funkcji wątroby klasy A w skali Child-Pugh,
3. dobrego stanu funkcjonalnego (0-1 w skali ECOG).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym takie jak środki chemiczne i palenie tytoniu. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca.

HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (>1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest ~3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok).



Skuteczność kliniczna i praktyczna



Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem, zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia, prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib, były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (17% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 0% w przypadku placebo), nadciśnienie (16% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 2% w grupie placebo), zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (12% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 7% w grupie placebo), zmęczenie (10% w grupie kabozantynibu vs 4% w grupie placebo) i biegunka (10% w grupie kabozantynibu vs 2% w grupie placebo).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, określili jako korzystną relację korzyści do ryzyka stosowania leku.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3 cykli terapii produktem leczniczym Cabometyx 60 mg wynosi: [redacted] netto. Natomiast koszt 2 cykli terapii produktem leczniczym Cabometyx 40 mg wynosi: [redacted] netto.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako komparator dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie regorafenibu. Wg danych

uzyskanych z RDTL OT.422.11.2017 koszt 3 cykli terapii regorafenibem wynosi: [REDAKTOWANE] netto.

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

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, może wynieść od 20 do 200 chorych.

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej, w ramach RDTL u 113 pacjentów (uśredniona liczba pacjentów na podstawie danych uzyskanych od ekspertów) przez 3/2 cykle terapii, wyniesie odpowiednio: [REDAKTOWANE] brutto, wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (10,83 mln PLN/7,22 mln PLN brutto według Obwieszczenia MZ).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów oraz czasu leczenia.

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

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali: chemioterapię z udziałem antracyklin lub/i fluoropirymidyn oraz BSC lub w II-giej linii doksorubicynę ze skutecznością odpowiedzi <10%.

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych.

Polskie wytyczne wskazują, że „nie ma obecnie leczenia drugiej linii u chorych, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują sorafenibu” (wytyczne z 2016 r.). Europejskie wytyczne (ESMO 2020 i EASL 2018) natomiast jako leczenie drugiej linii wymieniają: regorafenib, ramucyrumab i niwolumab.

U pacjenta objętego zleceniem MZ nie podano informacji dotyczących stężenia alfa fetoproteiny (AFP) w surowicy, natomiast zgodnie z wytycznymi klinicznymi (oraz ChPL produktu Cyramza) ramucyrumab „jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym leczonych uprzednio sorafenibem, u których stężenie AFP w surowicy wynosi ≥ 400 ng/ml”, w związku z czym nie wiadomo czy pacjent będzie mógł przyjąć lek, i co powoduje wykluczenie ramucyrumabu z puli potencjalnych komparatorów.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi dotyczącymi niwolumabu „obecnie dane nie są wystarczająco dojrzałe, aby wydać jasne zalecenie (jakość dowodów umiarkowana, zalecenie słabe)”. Wskazania rejestracyjne leków Opdivo (niwolumab) nie obejmują aktualnie leczenia raka wątrobowokomórkowego,

zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), co powoduje nie uwzględnienie niwolumabu jako komparatora.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu, dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nierefundowanym komparatorem będzie regorafenib (Stivarga).

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: OT.422.10.2020 „Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22)”. Data ukończenia: 26.02.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Ipsen Poland Sp. z o.o., Bayer AG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Poland Sp. z o.o., Bayer AG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ipsen Poland Sp. z o.o., Bayer AG.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 47/2020 z dnia 2 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka á 4 ml, w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiolka á 10 ml i 40 ml, we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2015 r. odnotowano 1823 nowych przypadków zachorowań u kobiet oraz 1777 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 i 6/100 000). Współczynniki umieralności wynosiły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 3,44/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 764 i 682).

Odsetki przeżyć 5-letnich w IV stopniu zaawansowania wynoszą <10%, w przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są: stan sprawności, lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH. Najgorzej w tej grupie rokują chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [PTOK 2019].

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjenci po leczeniu operacyjnym, leczeni uprzednio radioterapią, pembrolizumabem bez efektu, a także ipilimumabem z bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną i radiologiczną, utrzymującą się przez ponad rok, obecnie w stanie progresji. Wnioskowania terapia byłaby więc trzecią linią leczenia uogólnionego czerniaka skóry. Brak jest jednak informacji o stanie ogólnym oraz czynnikach rokowniczych.



Zastosowanie wnioskowanych technologii (niwolumabu z ipilimumabem) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, jednak, jak podano w ChPL, rejestracja ocenianych tej terapii odbyła się na podstawie wyników dwóch badań klinicznych (badania III fazy CA209067 i badania II fazy CA209069), w których uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka, a więc terapię niwolumabem i ipilimumabem stosowano u nich w I linii leczenia zaawansowanej choroby.

Skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem zostało ocenione przez AOTMiT pozytywnie w 2017 roku w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)", ale dotyczyło to pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry.

Oba produkty w monoterapii są refundowane w leczeniu czerniaka w ramach programu B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Jednak niwolumab może być stosowany u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie, albo nieskutecznie leczonych jedną terapią systemową lub nieleczonych wcześniej za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1, natomiast ipilimumab może być stosowany u pacjentów nieskutecznie leczonych wcześniej jedną terapią systemową czerniaka. W treści programu lekowego zaznaczono, że niwolumab/ipilimumab nie może być stosowany z innym przeciwciałem monoklonalnym, z inhibitorem kinazy BRAF oraz z inhibitorem kinazy MEK.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki badań nie sugerują istotnych korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu. W badaniu Parakh 2018, mediana OS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 17,4 mies., a w grupie chorych leczonych wcześniej terapią anti-PD-1 wyniosła 7,3 mies.; mediana PFS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 5,8 mies. (95% CI: 2,9; 14,1 mies.), a w grupie chorych leczonych wcześniej immunoterapią wyniosła 4,9 mies. W badaniu Zimmer 2017, odsetek rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab; N=37) wyniósł 55% (95% CI: 26; 76), a mediana PFS wyniosła 2 mies. (95% CI: 1,9; 3).

Dodać należy, że odnalezione badania charakteryzowały się następującymi ograniczeniami: były badaniami retrospektywnymi, przyjęto w nich odmienny komparator, w żadnym z włączonych badań nie zaprezentowano wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w III linii; miały odmiennie schematy dawkowania.

Zdaniem ekspertów klinicznych, nie ma żadnych dowodów, że zastosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem (anti-PD-1 z anti-CTLA-4) po zastosowaniu łącznie w sekwencji anti-PD 1 i anti CTLA-4 (odpowiednio

u tego chorego pembrolizumabu i ipilimumabu) jest uzasadnione z punktu widzenia korzyści klinicznych, jest natomiast wysoce toksyczne.

Bezpieczeństwo stosowania

Oceniane terapie cechują się dość poważnymi działaniami niepożądanymi. W badaniu Parakh 2018, u 40 (88%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem, z czego u ponad połowy chorych były to zdarzenia o stopniu nasilenia 3 lub 4. Terapię niwolumebem i ipilimumabem, z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwało 44% leczonych.

W badaniu Zimmer 2017, w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, 15 pacjentów otrzymało mniej niż 4 dawki niwolumabu i ipilimumabu i zakończyło terapię wcześniej. Spośród nich, u 10 (66%) pacjentów powodem dyskontynuacji terapii była progresja choroby, a u 5 (33%) toksyczność terapii.

Dostępne w ChPL Opdivo i ChPL Yervoy dane wskazują, że działania niepożądane skojarzenia niwolumabu (1 mg/kg mc) z ipilimumabem (3 mg/kg mc) występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, duszność, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zmiany w wynikach badań morfologicznych i biochemicznych krwi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii został oceniona przez EMA na etapie rejestracji i uznany za dodatni. Jednakże EMA zaleca, aby korzyści z zastosowania leczenia skojarzonego były rozważane mając na uwadze potencjalny wzrost toksyczności w poszczególnych przypadkach pacjentów leczonych w praktyce klinicznej oraz przy dokładnej ocenie stanu pacjenta i charakterystyki choroby. W opinii ekspertów klinicznych, relacja korzyści do ryzyka jest niekorzystna.

Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii skojarzonej jest nieproporcjonalnie wysoki w stosunku do możliwych do uzyskania korzyści. Oszacowana na podstawie wskazanych danych wartość brutto 3 miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANE], lekiem Yervoy wyniesie [REDAKTOWANE] a terapii skojarzonej wyniesie [REDAKTOWANE], (brak informacji na temat RSS).

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

Z uwagi na brak danych dotyczących wielkości populacji, u której w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia wnioskowane leczenie mogłoby być zastosowane, odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet.

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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym, w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr: OT.422.12.2020, nr: OT.422.13.2020 „Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9)”. Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 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: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 48/2020 z dnia 2 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiolka á 10 ml i 40 ml, w skojarzeniu z produktem leczniczym Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2015 r. odnotowano 1823 nowych przypadków zachorowań u kobiet oraz 1777 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 i 6/100 000). Współczynniki umieralności wynosiły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 3,44/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 764 i 682).

Odsetki przeżyć 5-letnich w IV stopniu zaawansowania wynoszą <10%, w przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są: stan sprawności, lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH. Najgorzej w tej grupie rokują chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [PTOK 2019].

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjenci po leczeniu operacyjnym, leczeni uprzednio radioterapią, pembrolizumabem bez efektu, a także ipilimumabem z bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną i radiologiczną, utrzymującą się przez ponad rok, obecnie w stanie progresji. Wnioskowana terapia byłaby więc trzecią linią leczenia uogólnionego czerniaka skóry. Brak jest jednak informacji o stanie ogólnym oraz czynnikach rokowniczych.



Zastosowanie wnioskowanych technologii (niwolumabu z ipilimumabem) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, jednak, jak podano w ChPL, rejestracja ocenianych tej terapii odbyła się na podstawie wyników dwóch badań klinicznych (badania III fazy CA209067 i badania II fazy CA209069), w których uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka, a więc terapię niwolumabem i ipilimumabem stosowano u nich w I linii leczenia zaawansowanej choroby.

Skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem zostało ocenione przez AOTMiT pozytywnie w 2017 roku w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)", ale dotyczyło to pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry.

Oba produkty w monoterapii są refundowane w leczeniu czerniaka w ramach programu B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Jednak niwolumab może być stosowany u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie, albo nieskutecznie leczonych jedną terapią systemową lub nieleczonych wcześniej za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1, natomiast ipilimumab może być stosowany u pacjentów nieskutecznie leczonych wcześniej jedną terapią systemową czerniaka. W treści programu lekowego zaznaczono, że niwolumab/ipilimumab nie może być stosowany z innym przeciwciałem monoklonalnym, z inhibitorem kinazy BRAF oraz z inhibitorem kinazy MEK.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki badań nie sugerują istotnych korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu. W badaniu Parakh 2018, mediana OS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 17,4 mies., a w grupie chorych leczonych wcześniej terapią anti-PD-1 wyniosła 7,3 mies.; mediana PFS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 5,8 mies. (95% CI: 2,9; 14,1 mies.), a w grupie chorych leczonych wcześniej immunoterapią wyniosła 4,9 mies. W badaniu Zimmer 2017, odsetek rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab; N=37) wyniósł 55% (95% CI: 26; 76), a mediana PFS wyniosła 2 mies. (95% CI: 1,9; 3).

Dodać należy, że odnalezione badania charakteryzowały się następującymi ograniczeniami: były badaniami retrospektywnymi, przyjęto w nich odmienny komparator, w żadnym z włączonych badań nie zaprezentowano wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w III linii; miały odmiennie schematy dawkowania.

Zdaniem ekspertów klinicznych, nie ma żadnych dowodów, że zastosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem (anti-PD-1 z anti-CTLA-4) po zastosowaniu łącznie w sekwencji anti-PD 1 i anti CTLA-4 (odpowiednio

u tego chorego pembrolizumabu i ipilimumabu) jest uzasadnione z punktu widzenia korzyści klinicznych, jest natomiast wysoce toksyczne.

Bezpieczeństwo stosowania

Oceniane terapie cechują się dość poważnymi działaniami niepożądanymi. W badaniu Parakh 2018, u 40 (88%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem, z czego u ponad połowy chorych były to zdarzenia o stopniu nasilenia 3 lub 4. Terapię niwolumebem i ipilimumabem, z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwało 44% leczonych.

W badaniu Zimmer 2017, w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, 15 pacjentów otrzymało mniej niż 4 dawki niwolumabu i ipilimumabu i zakończyło terapię wcześniej. Spośród nich, u 10 (66%) pacjentów powodem dyskontynuacji terapii była progresja choroby, a u 5 (33%) toksyczność terapii.

Dostępne w ChPL Opdivo i ChPL Yervoy dane wskazują, że działania niepożądane skojarzenia niwolumabu (1 mg/kg mc) z ipilimumabem (3 mg/kg mc) występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, duszność, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zmiany w wynikach badań morfologicznych i biochemicznych krwi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii został oceniona przez EMA na etapie rejestracji i uznany za dodatni. Jednakże EMA zaleca, aby korzyści z zastosowania leczenia skojarzonego były rozważane mając na uwadze potencjalny wzrost toksyczności w poszczególnych przypadkach pacjentów leczonych w praktyce klinicznej oraz przy dokładnej ocenie stanu pacjenta i charakterystyki choroby. W opinii ekspertów klinicznych, relacja korzyści do ryzyka jest niekorzystna.

Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii skojarzonej jest nieproporcjonalnie wysoki w stosunku do możliwych do uzyskania korzyści. Oszacowana na podstawie wskazanych danych wartość brutto 3 miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANO], lekiem Yervoy wyniesie [REDAKTOWANO] a terapii skojarzonej wyniesie [REDAKTOWANO], (brak informacji na temat RSS).

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

Z uwagi na brak danych dotyczących wielkości populacji, u której w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia wnioskowane leczenie mogłoby być zastosowane, odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet.

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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym, w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr: OT.422.12.2020, nr: OT.422.13.2020 „Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9)”. Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 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: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 49/2020 z dnia 2 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Alecensa (alektynib) we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny
(ICD-10: C49.8)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Alecensa (alektynib), kapsułki twarde 150 mg, we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8), pod warunkiem stosowania wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (0-1 w skali WHO), ze stwierdzoną rearanżacją w genie ALK.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Mięsaki to nowotwory tkanki łącznej i tkanek miękkich (skrót MTM). Słowo „mięsak” jest ogólnym określeniem nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki innej niż nabłonkowa. Wynika z tego bardzo duża różnorodność tej grupy. Mięsaki mogą rozwinąć się z tkanek różnego typu, np. tkanki kostnej, z tkanek miękkich, np. tłuszczowej, mięśniowej, nerwowej, lub z utkania naczyń krwionośnych i limfatycznych.

Mięsaki stanowią niejednorodną grupę, składająca się z ponad 50 różnych podtypów, związanych z wyjściowym pochodzeniem tkankowym. Najczęściej rozpoznawanym typem jest mięsak pleomorficzny, czyli wielopostaciowy, a następnie tłuszczakomięsaki (liposarcoma).

We wnioskowanym przypadku, problem dotyczy chorego, u którego występuje rearanżacja w genie ALK. Dotychczas, w leczeniu zastosowano laparotomię, z odcinkową resekcją jelita cienkiego z guzem. Po dwóch miesiącach w okolicy operowanej stwierdzono masę patologiczną 64x36x46 mm oraz liczne wszczepy otrzewnowe. Dotychczasowa terapia oparta była na doksorubicynie (ADIC) lecz stwierdzono progresję choroby.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Na podstawie odnalezionych wytycznych można wskazać, iż w leczeniu nieresekcyjnego mięsaka z rearanżacją genu ALK, po niepowodzeniu I linii chemioterapii, zalecany jest kryzotynib (PTOK 2017, NCCN 2020, ESMO-



EURACAN 2018) oraz cerytynib (NCCN 2020). Zalecenie to dotyczy zapalnych guzów miofibroblastycznych.

W wyszukanych rekomendacjach nie odniesiono się do terapii alektynibem.

Wskazane przez eksperta klinicznego prace naukowe dotyczą terapii kryzotynibem lub cerytynibem.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$), w jednym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (BO28984) oraz w dwóch jednoramiennych badaniach klinicznych II fazy (NP28761, NP28673), były: zaparcia (35%), obrzęki (30%), w tym obrzęk obwodowy, uogólniony, powiek, okołoooczodołowy, twarzy i umiejscowiony) oraz ból mięśni (28%), w tym ból mięśni i mięśniowo szkieletowy).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, „Relacja korzyści do ryzyka jest akceptowalna”.

Konkurencyjność cenowa

Cena podobna do alternatywnego kryzotynibu.

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że roczna liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 3-5 chorych.

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej, w ramach RDTL, u 5 pacjentów przez 84 dni, wyniesie: [REDAKTOWANE] i jest taki sam jak terapia alternatywnym kryzotynibem.

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

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu, dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis i odnalezione wytyczne kliniczne, można stwierdzić, że technologią alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, mógłby być kryzotynib.

Kryzotynib jest wskazywany we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2017, NCCN 2020, ESMO-EURACAN) jako lek stosowany w leczeniu

zapalnych guzów miofibroblastycznych (inflammatory myofibroblastic tumours, IMF) z obecnością rearanżacji genu ALK. IMF jest jedyną jednostką chorobową, wskazaną w wytycznych dot. leczenia mięsaków tkanek miękkich z rearanżacją w genie ALK.

Podobnie jak alektynib, kryzotynib nie jest zarejestrowany w leczeniu mięsaków nieresekcyjnych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących alektynib i kryzotynib w leczeniu mięsaka nieresekcyjnego, ale w opisie przypadków, alektynib dawał dłuższy PFS.

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: OT.422.16.2020 „Alecensa, (alektynib) we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8)”. Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 50/2020 z dnia 2 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cyramza (ramucirumab) we wskazaniu: uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cyramza (ramucirumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg, fiol. 10 ml, zawierająca 100 mg ramucirumabu,, we wskazaniu: uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Uogólniony rak gruczołowy żołądka jest nowotworem o niepomyślnym rokowaniu. Mediana czasu przeżycia chorych, u których stosowano wcześniej chemioterapię, nie przekracza, niezależnie od stosowanego sposobu leczenia, 3-6 miesięcy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna wykazała, że w porównaniu do terapii paklitakselem, stosowanie terapii skojarzonej ramucyrumab+paklitaksel wiąże się z umiarkowanym wydłużeniem mediany przeżycia (9,63 vs. 7,36 miesiąca) oraz mediany czasu do progresji (4,40 vs. 2,86 miesiąca). Nie wykazano poprawy jakości życia w grupie chorych, u których stosowano ramucyrumab (badanie III fazy Fuchs 2014).

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie ramucyrumabu związane jest z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, krwawienie, krwotok, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, obrzęk obwodowy, białkomocz, neutropenie oraz leukopenie. Ponadto, obserwowano zdarzenia niepożądane typowe dla leczenia antyangiogennego: incydenty zakrzepowo-zatorowe, perforację przewodu pokarmowego, krwawienie, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, przetoki.



Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków w swoim raporcie uznała, że korzyści płynące z zastosowania Cyramzy są większe niż ryzyko i może ona zostać dopuszczona do stosowania w UE.

Konkurencyjność cenowa

Na podstawie przeprowadzonych analiz i opinii, nie zidentyfikowano terapii alternatywnych w stosunku do ramucyrumabu dla wnioskowanego pacjenta. W analizowanym wskazaniu tj. zaawansowany rak żołądka w drugiej linii leczenia refundowany jest jednak paklitaksel. Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii ramucyrumabem wynosi: [REDACTED].

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

Nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Wcześniejsze oszacowania Agencji, dokonane przy analizie wniosku refundacyjnego, wykazały na znaczny wzrost wydatków płatnika, związany z ew. finansowaniem ramucyrumabu: przy uwzględnieniu proponowanego wówczas RSS - o [REDACTED], w kolejnych latach horyzontu czasowego.

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

Zdaniem Rady, alternatywą dla stosowania ramucyrumabu (lub ramucyrumabu z paclitakselem) jest, w omawianej sytuacji klinicznej, monoterapia paclitakselem. Leczenie takie stanowiło ramię kontrolne w badaniu Fuchs 2014. Inną opcję terapeutyczną, zwłaszcza u chorych z upośledzonym stanem ogólnym, stanowi leczenie objawowe.

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.422.2.2020 „Cyramza (ramucyrumab) we wskazaniu: uogólniony rak gruczolowy żołądka (ICD-10: C16.8)”. Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Eli Lilly Polska sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly 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: Eli Lilly Polska sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 51/2020 z dnia 2 marca 2020 roku
w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie
lekowym B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków
CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone
chłoniaki T)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.02.2020, Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.77. „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Zdaniem ekspertów, jest to podyktowane wątpliwościami środowiska hematologów odnośnie do braku w programie jednoznacznego zapisu nt. możliwości kontynuacji leczenia brentuxymabem u chorych po wykonaniu autologicznej transplantacji szpiku.

Dowody naukowe

Zasadność stosowania brentuksymabu vedotin u chorych po ASCT została wykazana w długoterminowych wynikach badania ATHERA (Moskowitz 2018). W badaniu tym wykazano istotny statystycznie i klinicznie zysk w zakresie czasu do progresji u chorych, u których stosowano po przeszczepieniu szpiku podtrzymujące leczenie brentuximabem. Aktualizowany, 5-letni odsetek chorych bez progresji wynosił 59% grupie leczonej brentuximabem vs 41% w grupie, która otrzymywała placebo.

Problem ekonomiczny

Zdaniem krajowych ekspertów, liczba pacjentów w programie lekowym B.77 nie zmieni się, zwiększy się, natomiast, liczba cykli podań brentuksymabu vedotin o liczbę podań tego leku po autologicznej transplantacji szpiku. Będzie to zależne od liczby cykli wcześniej stosowanego leczenia jak i wystąpienia przeciwwskazań



do kontynuowania leczenia brentuksymabem vedotin. Oszacowany przez analityków Agencji, wzrost obciążenia budżetu płatnika publicznego, spowodowany wprowadzeniem modyfikacji w programie lekowym B.77, wynosi około 2.9 mln zł rocznie

Główne argumenty decyzji

Za wprowadzeniem proponowanej zmiany przemawiają wyniki badania ATHERA (Moskowitz 2018). W badaniu tym wykazano istotny statystycznie i klinicznie zysk w zakresie czasu do progresji u chorych, u których stosowano po przeszczepieniu szpiku podtrzymujące leczenie brentuximabem.

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.4320.6.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD 30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Data ukończenia: 27 lutego 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 52/2020 z dnia 2 marca roku

w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących przewlekłych zakażeń HCV i HBV

Rada Przejrzystości uważa, że zakażenie HBV jest problemem coraz rzadszym, z uwagi na powszechność szczepień i używanie jednorazowego sprzętu.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie, w ramach programów polityki zdrowotnej, wczesnego wykrywania przewlekłych zakażeń HCV.

Jednocześnie, Rada wyraża pozytywną opinię o modelowym rozwiązaniu pt. „Program wczesnego wykrywania przewlekłych zakażeń HCV” i sugeruje rozważenie stosowania go przez jednostki samorządu terytorialnego. W modelowym rozwiązaniu wskazane są następujące uzupełnienia:

- *w populacji wysokiego ryzyka, wskazane jest umieszczenie osób wielokrotnie hospitalizowanych, osób z przypadkowo wykrytą podwyższoną aktywnością ALT (powyżej 35IU/l) oraz osób zgłaszających się do punktów anonimowego testowania w kierunku zakażenia wirusem HIV;*
- *wskazanie opcjonalnego, kolejnego etapu diagnostyki w programie, poza wykrywaniem przeciwciał anti-HCV, przed skierowaniem do ośrodka specjalistycznego, tzn. zbadanie obecności materiału genetycznego HCV-RNA za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR).*

Uzasadnienie

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) jest chorobą, która może rozwijać się skąpo- lub bezobjawowo. Rozpoznanie zakażenia jest często poprzedzone przypadkowym wykryciem laboratoryjnych wskaźników infekcji. Przewlekła infekcja HCV jest obarczona wysokim ryzykiem ciężkich powikłań. Po 20 latach, u 20% pacjentów rozwija się marskość wątroby, która z kolei jest związana z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka wątrobowo-komórkowego. Wyleczenie infekcji HCV, nawet w późnym okresie choroby, wiąże się zazwyczaj z poprawą funkcji wątroby, zmniejszeniem ryzyka włóknienia oraz rozwoju raka.



Rekomendowane i nierekomendowane technologie medyczne, działania, warunki realizacji

Proponowane modelowe rozwiązanie zakłada przeprowadzenie badań przesiewowych wśród osób będących w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia HCV, w tym między innymi u osób, które zostały poddane zabiegom transfuzji krwi lub przeszczepu organów przed rokiem 1990 albo stosujących aktualnie lub w przeszłości dożylne środki odurzające. Wskazana populacja jest zgodna z rekomendacjami (PGE HCV 2019; GESA 2018; AASLD/IDSA 2019; USPSTF 2014; HAS 2016; ACP/CDC 2017; AASLD 2018; PGE HBV 2018).

W badaniu przesiewowym, w pierwszym etapie zaleca się przeprowadzenie badania przeciwciał anty-HCV (PGE HCV 2019; EASL 2018; GESA 2018; WHO 2017; USPSTF 2013). Jednakże, w związku z faktem, że przeciwciała anty-HCV nie są swoiste dla trwającego aktualnego zakażenia, badaniem potwierdzającym jego obecność jest ocena materiału genetycznego wirusa HCV, oceniana za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w surowicy krwi (Shah, 2018).

Do populacji wskazanej w programie dodatkowo rekomenduje się skierowanie działań informacyjno-edukacyjnych, których charakterystyka, przedstawiona w modelowym rozwiązaniu, jest zgodna z zaleceniami (ACP/CDC 2017; HAS 2016; NICE 2012; PGE HCV 2019; AASLD/IDSA 2019).

Dowody naukowe

Badania przesiewowe w kierunku wykrywania bezobjawowych infekcji wirusem HCV są szeroko rekomendowane przez liczne towarzystwa naukowe.

Opcjonalne technologie medyczne

W celu prowadzenia badania przesiewowego w kierunku przewlekłej infekcji HCV, jedyną metodą jest ocena występowania przeciwciał anty-HCV oraz, w przypadku wyniku pozytywnego, dalszej, następczej diagnostyki laboratoryjnej (wykrywanie materiału genetycznego wirusa).

Wskaźniki monitorowania i ewaluacji

Zaproponowane wskaźniki monitorowania i ewaluacji są typowe dla programów przesiewowych i uwzględniają ocenę zgłaszalności do programu, ocenę jakości usług w programie, odsetek osób, u których doszło do wykrycia przewlekłej infekcji HCV, odsetek osób, u których wykryto przeciwciała anty-HCV oraz odsetek osób przekazanych do dalszej diagnostyki specjalistycznej poza programem.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48aa ust. 1, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373

z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów nr: OT.423.4.2019 „Profilaktyka przewlekłych zakażeń HCV i HBV u osób dorosłych”. Warszawa, luty 2020.