



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.14.2020.LAn

Protokół nr 12/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 23 marca 2020 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:07.

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

1. Anna Cieślik
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski – prowadził posiedzenie
7. Tomasz Pasierski
8. Jakub Pawlikowski
9. Piotr Szymański
10. Janusz Szyndler

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Fotivda (tivozanib hydrochloride monohydrate) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD-10: C34) - leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu: rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10 C49.8) - leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia.



6. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.

7. Zakończenie posiedzenia.

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

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

Ad 2. Analityk Agencji podsumował dane z raportu dla leku Fotivda (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. leczenia raka nerki, a we wstępnej dyskusji Rady udział brali: Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler i Tomasz Pasierski.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Piotr Szymański, a uwagi do zaproponowanej treści zgłosili: Janusz Szyndler, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Rafał Niżankowski oraz Tomasz Młynarski.

Po uzgodnieniu ostatecznej treści stanowiska, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji przedstawił informacje dot. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen (import docelowy) w wielu wskazaniach. Głos zabrał Rafał Niżankowski, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W wyniku dyskusji, w której udział brali: Rafał Niżankowski, Maciej Karaszewski, Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec i Jakub Pawlikowski, Rada zmodyfikowała projekt stanowiska.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Tecentriq (RDTL) we wskazaniu dot. drobnokomórkowego raka płuca.

We wstępnej dyskusji Rady udział brali: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Jakub Pawlikowski, Maciej Karaszewski, Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Dorota Kilańska i Tomasz Młynarski.

Propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Pasierski, a uwagi do treści zgłosili: Rafał Niżankowski, Jakub Pawlikowski, Tomasz Pasierski, Piotr Szymański, Janusz Szyndler i Michał Myśliwiec.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Votrient (RDTL) we wskazaniu dot. mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, a propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji Rady udział brali: Michał Myśliwiec, Jakub Pawlikowski, Janusz Szyndler i Rafał Niżankowski, a następnie Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Posiedzenie opuścił Tomasz Pasierski.

Ad 6. Nie przeprowadzono losowania składów Zespołów.

Ad 7. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:18.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 25/2020 z dnia 23 marca 2020 roku

w sprawie oceny leku Fotivda (tivozanib hydrochloride monohydrate) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Fotivda (tivozanib hydrochloride monohydrate) kapsułki twarde, 890 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291712,*
- *Fotivda (tivozanib hydrochloride monohydrate) kapsułki twarde, 1 340 mcg, 21 kaps., kod EAN: 05060146291699,*

w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka i wskazuje na konieczność obniżenia ceny leku co najmniej do poziomu najtańszego komparatora.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie rekomendacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Fotivda (tivozanib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”.

Rak nerkowokomórkowy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych. Odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych z rakiem nerkowokomórkowym wyniósł w Polsce 53,8% (badanie EURO-CARE-4).

Zarejestrowane wskazanie dla Fotivda to leczenie pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny. Wnioskowane wskazanie jest



zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym. Produkt leczniczy Fotivda (tiwozanib) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Dowody naukowe

Umiarkowanej jakości dowody naukowe pochodzące z pojedynczych randomizowanych badań klinicznych oraz porównań pośrednich

_____ Błąd tendencyjny związany z niezaślepieniem próby w badaniu randomizowanym ogranicza jednak możliwość pewnego wnioskowania o _____. Porównania pośrednie wskazują na _____, jednak wnioskowanie na ich podstawie jest bardzo niepewne.

Wytyczne towarzystw naukowych wskazują na możliwość stosowania tiwozanibu jako terapii celowanej w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki, o ile terapie rekomendowane są niedostępne lub przeciwwskazane.


Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tiwozanibu w miejsce sorafenibu jest _____. ICUR z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka znajduje się według wnioskodawcy _____ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Ograniczenia związane z niewystarczającą jakością dowodów naukowych oraz wyniki analiz wrażliwości wskazują jednak na bardzo dużą niepewność takich oszacowań i _____ prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności tiwozanibu względem sorafenibu. Analiza wpływu na budżet wskazuje, w większości wariantów, na _____ płatnika publicznego.

Brytyjska Agencja NICE wydała warunkowo pozytywną rekomendację refundacyjną, pod warunkiem dostarczenia leku po obniżonej cenie, wskazując na to, że brak jest dowodów na wyższą skuteczność tiwozanibu nad komparatorami. Lek ten powinien być, zdaniem NICE, jedną z opcji leczenia u pacjentów, którzy nie tolerują aktualnie dostępnych preparatów.

Główne argumenty decyzji

Ograniczonej jakości dowody naukowe wskazują na prawdopodobnie _____ tiwozanibu, w porównaniu ze stosowanymi rutynowo w tym wskazaniu komparatorami. Wnioskowanie opiera się jednak na niepewnych dowodach naukowych. Mimo to lek ten powinien być jedną z opcji leczenia u pacjentów, którzy nie tolerują aktualnie dostępnych preparatów.

 wyniki analiz kosztowej użyteczności tiwozanibu są obarczone dużą dozą niepewności, co uzasadnia konieczność skorygowania instrumentu dzielenia ryzyka i obniżenia ceny leku co najmniej do poziomu najtańszego komparatora.

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 2020 r., poz. 357), 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.4331.1.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Fotivda (tiwozanib) w ramach programu lekowego: »Leczenie raka nerki (ICD 10: C.64)«”. Data ukończenia: 13 marca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy EUSA Pharma (UK) Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem EUSA Pharma (UK) Limited 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: EUSA Pharma (UK) Limited.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen, emulsja, butelka á 250 ml, we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz) Liquigen, płyn, butelka á 250 ml, we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Liquigen to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierający: rafinowany olej roślinny (średniołańcuchowe trójglicerydy (ziarno palmowe i/lub olej kokosowy), woda, estryfikowane mono- i diglicerydy kwasu cytrynowego (emulgator), mono i diglicerydy (emulgator), kwas cytrynowy.

Preparat Liquigen nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Podlegały jej natomiast inne produkty MCT stosowane u pacjentów wymagających zwiększonej podaży średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych w analizowanych wskazaniach: MCT procal, MCT Peptide, MCT Oil, Monogen, Lipistart, Carb Zero, Keyo, Ketocal. Liquigen przeznaczony jest do suplementacji MCT u dzieci i dorosłych i stosowany jako dodatek do posiłków.



Dowody naukowe

1. Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (ICD-10: E74.4 Zaburzenia przemian pirogronianu i glukoneogenezy)

Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDCD) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu węglowodanów, spowodowane niedoborem jednej z trzech podjednostek enzymu dehydrogenazy pirogronianowej (PDC), które biorą udział w przekształcaniu pirogronianu w acetylo-CoA. Częstość występowania nie jest znana, stwierdzono kilkaset przypadków tej choroby na świecie.

2. Padaczka lekooporna (ICD-10: G.40 Padaczka)

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. U około 25% dzieci dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

3. Deficyt transportera glukozy GLUT-1 (ICD-10: G93.4 Encefalopatia, nieokreślona)

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg. Opisano kilkaset przypadków.

4. Deficyt LCHAD (ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych)

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE, a w Polsce 1/120000 urodzeń.

5. Deficyt VLCAD (ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych)

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency – VLCAD) należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego

(zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych). Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Dostępne wytyczne kliniczne, badania naukowe oraz dotychczasowe stanowiska Rady Przejrzystości wskazują na skuteczność stosowania diety ketogennej oraz środków specjalnego przeznaczenia spożywczego zawierających MCT we wszystkich wyżej wymienionych wskazaniach.

6. *Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego (ICD-10: I89.0 Obrzęk chłonny niesklasyfikowany gdzie indziej (Limfangiektazja))*

Wrodzony zespół naczyniakowatości jelita cienkiego (WZNLJ, in. choroba Waldmanna) jest to zlokalizowana lub uogólniona choroba naczyń limfatycznych, często związana z patologią układu chłonnego w dowolnej lokalizacji w organizmie. W zespole utrudniony jest przepływ chłonki przez pierwotnie uszkodzone naczynia limfatyczne, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania pochodzących z pożywienia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz lipidów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a z powodu utraty białka pojawiają się obrzęki. Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci, na ogół diagnozowana jest przed ukończeniem 3 r.ż., ale dotyczy także młodzieży i dorosłych.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi rekomendowana jest dieta uboga w kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach (LCT). MCT może być stosowane jako źródło energii i w celu polepszenia smaku diety, jako że jest wchłaniany bezpośrednio do układu wrotnego, a nie przez układ limfatyczny (Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015(Wielka Brytania)).

Wnioski z przeglądów literatury: w wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono opisy 188 przypadków pacjentów z naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego (IL). Na podstawie ich analizy autorzy przeglądu wskazują, że dieta niskotłuszczowa, lekkie ćwiczenia fizyczne, masaże oraz MCT (takie jak oleje kokosowy i palmowy), mogą pomóc w zapobieganiu pogłębiania się obrzęków u pacjentów z IL. Okazuje się, że MCT zapobiegają utracie białka z organizmu, a także pomagają wzmocnić układ odpornościowy (Alshikho 2016).

Problem ekonomiczny

Ze względu na to, że śsspż Liquigen stosowany jest jako uzupełnienie diety w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii. Także prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie śsspż Liquigen w ramach importu docelowego. Na podstawie danych NFZ, MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście/kilkadziesiąt osób w ciągu roku.

Główne argumenty decyzji

Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania Liquigenu oraz brak dowodów na jego skuteczność we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianu oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Stosowanie diety ketogennej jest zalecanym postępowaniem leczniczym w rozpoznaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, a dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie uzasadniają wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających MCT, w tym Liquigenu.

Jedynym dostępnym badaniem obserwacyjnym wskazuje na skuteczność MCT u pacjentów z rozpoznaniem naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego.

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 2020 r., poz. 357), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.1.2020 „Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego”. Data ukończenia: 18.03.2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca
– choroba rozległa (ICD-10: C34) – leczenie w skojarzeniu
z karboplatyną i etopozydem**

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 1200 mg, we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD-10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem.

Wniosek dotyczy pierwszej linii leczenia, co jest sprzeczne z zapisem ustawowym o RDTL, tj. „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. Ponieważ jest to technologia skuteczna w chorobie o bardzo złym rokowaniu, powinna być oceniona jej dostępność w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych, przeżycie 5-letnie wynosi w Polsce 13,5%. Rak drobnokomórkowy jest najgorzej rokującym rakiem płuca.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wykazana w badaniu IMPower133, które oceniało efektywność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd w pierwszej linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca – choroby rozległej. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła w grupie placebo 10,3, a w grupie atezolizumabu 12,3 miesięcy.



Bezpieczeństwo stosowania

Terapia niesie liczne działania niepożądane: nudności (37,4%), uczucie zmęczenia (36,4%), neutropenia (33,7%), niedokrwistość (33,2%), biegunka (29,5%), wysypka (28,5%), zaparcie (27,0%), neuropatia obwodowa (26,8%), zmniejszony apetyt (24,6%), małopłytkowość (21,2%) oraz kaszel (20,1%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W stosunku do wydłużenia życia o 2 miesiące liczne działania niepożądane.

Konkurencyjność cenowa

Nie ma komparatora innego niż placebo.

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

Zakładając, że populacja docelowa sięgać może rocznie 400, roczne koszty mogą przekroczyć ██████████ brutto.

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

Karboplatyna z etopozydem.

Uwaga Rady

W przypadku produktów leczniczych mających zastosowanie w I linii leczenia, których skuteczność udowodniono w badaniach naukowych, należy rozważyć inną ścieżkę finansowania niż RDTL, pozwalającą zapewnić dostępność leku.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.20.2020 „Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34)”. Data ukończenia: 18.03.2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 66/2020 z dnia 23 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Votrient (pazopanib) we wskazaniu: rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Votrient (pazopanib), tabletki powlekane á 400 mg, we wskazaniu: rozsiana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, to rzadki typ mięsaka, stanowiący około 0,5-1% wszystkich mięsaków. Mięsaki tkanek miękkich relatywnie często pojawiają się u dzieci, stanowiąc około 7-10% nowotworów dziecięcych.

Wniosek o finansowanie leczenia pazopanibem mięsaków tkanek miękkich u osób dorosłych w ramach programu lekowego został pozytywnie zaopiniowany zarówno przez Radę Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji, a od 1 marca 2020 lek ten jest refundowany w ramach programu B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”. Lek Votrient (pazopanib) jest zarejestrowany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanymi mięsakami tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Rozpatrywany wniosek dotyczy wskazania pozarejestracyjnego, gdyż dotyczy osoby poniżej 18 roku życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono opisy przypadków nastoletnich pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich leczonych pazopanibem przedstawione w publikacjach (Kuo 2016 i Funakoshi 2017). Do oceny włączono także badanie I fazy (NCT00929903) przeprowadzone z udziałem dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (N=51) z nawrotowymi lub opornymi guzami litymi lub pierwotnymi



OUN. Dodatkowo włączono do raportu badanie kliniczne II fazy (NCT02113826), w którym pazopanib przyjmowało 6 dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich.

Analiza danych pochodzących z wymienionych wyżej źródeł wskazuje, że stosowanie pazopanibu prowadzi do około 6 miesięcznej stabilizacji choroby, ze zmniejszeniem zmian przerzutowych w płucach, objętości guza oraz ograniczeniem jego ukrwienia. W badaniu NCT02113826 w grupie 6 pacjentów z zaawansowanym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 5,5 miesiąca (95%CI: 3,4; 7,6), a współczynnik 6-miesięcznego PFS wyniósł 50%. Wśród 6 pacjentów jeden uzyskał częściową odpowiedź (ORR 16,7%), a u 5 osób stwierdzono stabilną chorobę (SD 83,3%). Dwoje pacjentów zmarło z powodu progresji choroby.

Według wytycznych klinicznych NCCN 2020 i ESMO 2018, pazopanib jest jedną z opcji terapeutycznych u dorosłych pacjentów z mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich. Zdaniem eksperta klinicznego lek pozwala na kontrolę przebiegu choroby nawet u 46-61% pacjentów, co biorąc pod uwagę odporność na wcześniejsze linie leczenia jest bardzo dobrym wynikiem.

Bezpieczeństwo stosowania

W wymienionych wyżej badaniach najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi u co najmniej 25% stosujących lek były biegunka, nudności, wymioty, zmęczenie, trombocytopenia. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: zwiększenie aktywności lipazy, amylazy i ALT, proteinuria oraz nadciśnienie tętnicze. Zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3 stopnia nasilenia były między innymi anoreksja, zwiększona aktywność ALT, zwiększona aktywność amylazy i lipazy, hipofosfatemia, bóle pleców, wysypka plamisto-grudkowa na dłoni i stóp, spadek bezwzględnej liczby limfocytów, neutrofilii, anemia, proteinuria oraz nadciśnienie tętnicze.

Według ChPL Votrient ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i mięsakami tkanek miękkich obejmowały między innymi zaburzenia krążenia mózgowego, udar niedokrwienny mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, krwotoki z płuc, przewodu pokarmowego i mózgu, przy czym wszystkie te działania obserwowano u < 1% leczonych pacjentów. Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotoki i perforacje przewodu pokarmowego, krwotok z płuc, zaburzenia czynności wątroby i udar niedokrwienny mózgu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazania rejestracyjne leku Votrient nie obejmują leczenia mięsaków tkanek miękkich w populacji pediatrycznej, jednakże ww. produkt leczniczy jest objęty planem badań pediatrycznych. W raporcie EMA wskazano, że w badaniu I fazy ADVL0815/PZP114411 obserwowano pewną skuteczność kliniczną pazopanibu u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającymi lub opornymi na leczenie nowotworami, jednakże dostępne dane jeszcze nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Konkurencyjność cenowa

Wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient jednego pacjenta wyniesie ██████████ PLN. Oszacowana na podstawie wskazanych danych wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Votrient wyniesie ██████████.

Do oszacowań kosztów związanych z technologią alternatywną tj. sunitynibem, posłużono się dawkowaniem z programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich”. Koszt brutto 3-miesięcznej terapii sunitynibem na podstawie cen z komunikatu DGL z marca 2019 r. jest ██████████ niż koszt 3-miesięcznej terapii pazopanibem na podstawie danych ze zlecenia MZ.

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

Zgodnie z oszacowaniami eksperta przewidywana liczba pacjentów z opornym na leczenie kilkoma liniami leczenia mięsaków tkanek miękkich wynosi około 5, natomiast liczba pacjentów, u których dochodzi do oporności po pierwszej linii terapii: około 10. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w populacji od 5 do 10 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie od ██████████ do ██████████.

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

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia z uogólnionym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich, po uprzednim zastosowaniu trzech linii chemioterapii. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia populacji pediatrycznej z mięsakami tkanek miękkich, jednakże wytyczne NCCN oraz ESMO wskazują, iż leczenie dzieci z mięsakami powinno opierać się na zaleceniach dotyczących leczenia dorosłych pacjentów. Trzy najbardziej aktualne rekomendacje odnoszące się do leczenia mięsaków tkanek miękkich PTOK 2017, NCCN 2020 oraz ESMO 2018 rekomendują stosowanie sunitynibu w tym wskazaniu. Sunitynib nie jest zarejestrowany w leczeniu mięsaków tkanek miękkich, ale jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49)”, u pacjentów powyżej 18 roku życia. Wśród zalecanych w wytycznych klinicznych technologii wskazuje

się także: pembrolizumab (brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu), cedyranib, trabektydynę (dane dotyczące skuteczności opierają się na danych uzyskanych od pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi). Biorąc pod uwagę powyższe dane można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną jest sunitynib.

Dostępne dane wskazują na częściową efektywność sunitynibu w mięsakach tkanek miękkich w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego. W badaniu Orbach 2013, które stanowi jedyne odnalezione badanie sunitynibu uwzględniające pacjentów pediatrycznych z ASPS (zakres wieku 2-21 lat) dwóch z czterech pacjentów z chorobą przerzutową uzyskało dobrą odpowiedź częściową przerzutów do płuc, u jednego uzyskano stabilizację choroby, która utrzymywała się także po 6 miesiącach terapii (u jednego pacjenta rezygnacja z powodu działań niepożądanych). W retrospektywnym badaniu Jagodzińska-Mucha 2017, które uwzględniało najwięcej pacjentów dorosłych z ASPS leczonych sunitynibem (N=15), odsetek przeżyć 5-letnich wyniósł 49%, a odsetek 5-letnich przeżyć bez progresji choroby wyniósł 30%. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 56 miesięcy, a mediana przeżycia bez progresji choroby 19 miesięcy. W analizowanym okresie (mediana 38 miesięcy, zakres: 5 – 69 mies.) 6 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby.

Podsumowanie

Pazopanib jest lekiem zarejestrowanym do leczenia mięsaków tkanek miękkich u osób dorosłych. Wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie pazopanibem pozwala na stabilizację choroby u pacjentów z nieskutecznością innych linii leczenia. Aktualnie środek jest dostępny u osób powyżej 18 roku życia w ramach programu lekowego. Ogół dostępnych danych, wytyczne kliniczne, jak i opinie ekspertów sugerują zasadność finansowania, wskazują na możliwą korzyść także dla pacjentów młodszych z mięsakiem tkanek miękkich opornych na 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.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr: OT.422.21.2020 „Votrient (pazopanib) we wskazaniu: rozszkana postać mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD-10: C49.8) – leczenie pacjentów pediatrycznych od 16 roku życia”. Data ukończenia: 18 marca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Europharm Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Europharm Limited.