



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.18.2020.LAn

**Protokół nr 16/2020  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 20 kwietnia 2020 roku  
w formie wideokonferencji**

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:06.

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Adam Maciejczyk
5. Tomasz Młynarski
6. Michał Myśliwiec
7. Tomasz Pasierski
8. Rafał Suwiński
9. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
10. 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, produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniach: mieszana choroba tkanki łącznej, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu.
4. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: angiomatoza.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21).



6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10: E78.01).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7).
9. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
10. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w stosunku do leku Yervoy. Rada jednogłośnie (9 osób „za”) podjęła decyzję o wyłączeniu go z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 6. proponowanego porządku obrad. Żaden z pozostałych 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 Calcort (import docelowy) we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.

Propozycję stanowiska Rady przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak, po czym Rada przeprowadziła dyskusję, w której uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler, Michał Myśliwiec, Piotr Szymański, Rafał Suwiński i Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 2.** Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje dot. leku Calcort (import docelowy) we wskazaniach: mieszana choroba tkanki łącznej, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji stanowiska, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Propozycję opinii o lekach zawierających substancję czynną sirolimusum (off-label) we wskazaniu: angiomatoza przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji Rady udział brali: Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Janusz Szyndler, Tomasz Młynarski i Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Tagrisso (RDTL) we wskazaniu dot. raka gruczołowego płuca, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji Rady udział brali: Tomasz Pasierski, Piotr Szymański, Rafał Suwiński, Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler i Michał Myśliwiec.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Analityk Agencji omówił dane dot. leku Yervoy (RDTL) we wskazaniu dot. czerniaka skóry, a propozycję opinii Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji Rady udział brali: Janusz Szyndler, Piotr Szymański, Michał Myśliwiec, Adam Maciejczyk, Tomasz Pasierski i Maciej Karaszewski.

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

**Ad 7.** Analityk Agencji przedstawił informacje dot. leku Repatha (RDTL) we wskazaniu dot. hipercholesterolemia rodzinna.

Rada przeprowadziła wstępną dyskusję, w której udział brali: Piotr Szymański, Maciej Karaszewski, Michał Myśliwiec i Tomasz Pasierski, po czym propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dalszej dyskusji Rady udział brali: Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Michał Myśliwiec i Piotr Szymański.

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

**Ad 8.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Imbruvica (RDTL) we wskazaniu dot. chłoniaka śledzionowego, a propozycję opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Przeprowadzono losowania składów Zespołów na posiedzenia w dniach 22 i 29 czerwca oraz 6, 13 i 20 lipca br.

**Ad 10.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:48.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 28/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg, we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia oceniany produkt leczniczy ma być sprowadzany 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.).*

*Wg danych otrzymanych z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu zespół Ormonda oraz zespół Sjogrena w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 sprowadzono łącznie 27 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 2 842,20 zł netto. Dla pozostałych wskazań, tj. dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Churga-Strauss oraz zespół antyfosfolipidowy MZ nie wydał, żadnej zgody na refundację leku Calcort.*

*Rada Przejrzystości (w stanowiskach nr 74/2013 oraz 95 /2016) uznała za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu Calcort (deflazakort) w części z powyższych wskazań (dystrofia mięśniowa, zespół Ormonda), z uwagi na brak dostatecznych danych pochodzących z badań naukowych. We wskazaniach neuropatia nerwów obwodowych, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss oraz zespół antyfosfolipidowy produkt leczniczy Calcort nie podlegał ocenie Agencji.*

##### Dowody naukowe

*W rekomendacjach i wytycznych klinicznych brak informacji dotyczących deflazacortu jako zalecanego w ocenianych wskazaniach. W przypadku zespołu*



*Ormonda, zespołu Sjogrena, zespołu Churga-Strauss oraz zespołu antyfosfolipidowego odnoszą się ogólnie do stosowania glikokortykosteroidów.*

*Zasadniczo brak badań dotyczących stosowania deflazacortu w przedmiotowych wskazaniach. Zdaniem autorów publikacji Angelini 20149 sterydy są najbardziej odpowiednim dostępnym leczeniem dystrofii mięśniowej typu Beckera. Z treści publikacji wynika, że długotrwałe leczenie deflazakortem (w trybie „przerywanym”) zastosowano u 2 pacjentów, u których uzyskano wstępną poprawę, a następnie stabilizację stanu pacjenta, z zachowaniem funkcji mięśni i przedłużeniem zdolności chodzenia. Oczekuje się, że terapia deflazakortem utrzyma siłę mięśni kończyn górnych i opóźni pogorszenie czynności układu oddechowego i serca.*

*W opinii Konsultanta Krajowego w dz. Reumatologii, w przypadku zespołu Ormonda, zespołu Sjogrena, zespołu Churga-Strauss oraz zespołu antyfosfolipidowego „w Polsce stosujemy w leczeniu wyżej wymienionych chorób prednizon i metyloprednizon, dużo rzadziej prednizon. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie niektórych działań niepożądanych np. z przewodu pokarmowego czy na gospodarkę węglowodanową. Niestety badania przeprowadzone z tym lekiem są na małych grupach i są one nieliczne. Na dzień dzisiejszy nie ma wielu badań, które wykazywałyby zdecydowaną wyższość tego leku nad prednizonem lub metyloprednizonem”.*

#### Problem ekonomiczny

*Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.*

#### Główne argumenty decyzji

*Wg ekspertów nie jest to lek, który będzie powszechnie stosowany. Trudno ocenić ilu chorych będzie tym lekiem leczonych. Nie przeprowadzono wielu badań klinicznych z Calcortem. Brak jest istotnych, nowych dowodów naukowych oraz rekomendacji towarzystw naukowych uzasadniających zmianę wcześniejszego negatywnego stanowiska Rady.*

#### **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 nr: OT.4311.4.2019b „Calcort (deflazakort) we wskazaniach: dystrofia mięśniowa

typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy”, data ukończenia: 15 kwietnia 2020.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 29/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Calcort (deflazakort) we wskazaniach: mieszana choroba tkanki  
łącznej, sarkoidoza, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, układowe  
zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu  
choroby Takayasu**

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg, we wskazaniach: mieszana choroba tkanki łącznej, sarkoidoza, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Glikokortykosteroidy stanowią podstawowe leki stosowane w długotrwałym leczeniu wyżej wymienionych stanów chorobowych. Rada Przejrzystości (stanowisko nr 95 /2016) uznała jednak za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu Calcort (deflazakort) w powyższych wskazaniach, z uwagi na brak dostatecznych danych pochodzących z badań naukowych.*

#### Dowody naukowe

*Brak jest dobrej jakości badań , które wykazywałyby wyższość Calcortu nad prednizonem lub metyloprednizonem w wyżej wymienionych przypadkach.*

#### Problem ekonomiczny

*W okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 sprowadzono do Polski łącznie 48 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 330,00 zł netto.*



### Główne argumenty decyzji

*Brak jest istotnych, nowych dowodów naukowych oraz rekomendacji towarzystw naukowych uzasadniających zmianę wcześniejszego negatywnego stanowiska Rady.*

#### **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 nr: OT.4311.4.2019c „Calcort (deflazakort) we wskazaniach: mieszana choroba tkanki łącznej, sarkoidoza, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu”, data ukończenia: 15 kwietnia 2020 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 83/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. angiomatoza

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: angiomatoza.*

#### Uzasadnienie

*Angiomatoza jest rzadkim schorzeniem należącym do malformacji naczyniowych, heterogennej grupy różnorodnych zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zwykle z dominującym jednym ich rodzajem. Są to zmiany wrodzone, niepodlegające samoistnej involucji, które nie mają charakteru proliferacyjnego. Objawy kliniczne zaburzeń naczyniowych obejmują oszpecenie, przewlekły ból, nawracające infekcje, koagulopatię, dysfunkcję narządów, a nawet zgon. W przebiegu choroby obserwuje się pogorszenie objawów i jakości życia. Istnieje także potencjalne ryzyko transformacji zmiany w kierunku nowotworu złośliwego.*

*W dniu 22 maja 2017 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją leków zawierających sirolimusum w przypadku angiomatozy. W uzasadnieniu przedstawiono wyniki badań oraz opisy przypadków dotyczących malformacji naczyniowych. Podkreślono przy tym, że są to schorzenia rzadkie, w związku z czym liczba dowodów naukowych dotyczących ich leczenia jest niewielka. Choć brak jest dowodów naukowych ukazujących jednoznacznie skuteczność sirolimusu w angiomatozie, to jednak może on stanowić dodatkową opcję terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się nieskuteczne lub niemożliwe. Populacja docelowa w Polsce wynosi do 10 osób w ciągu roku.*

*W przygotowanym obecnie przez AOTMiT raporcie ponownie nie odnaleziono dowodów naukowych dla zastosowania sirolimusu we wskazaniu angiomatoza. Z tego względu włączono badania przeprowadzone w szerszej populacji, tj. wśród chorych z malformacjami naczyniowymi. Wskazują one na możliwy korzystny*



wpływ sirolimusu na jakość życia pacjentów oraz poziom nasilenia objawów anomalii naczyniowych, do których należy angiomatoza. Mowa o dwóch jednoramiennych prospektywnych badaniach pierwotnych: Hammer 2018 i Ozeki 2019. Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u wszystkich chorych leczonych w badaniu Hammer 2018 oraz u połowy pacjentów z badania Ozeki 2019. Wyniki wskazują na poprawę jakości życia pacjentów m.in. w zakresie mobilności lub funkcjonowania poszczególnych narządów, redukcji bólu, krwawienia lub sączenia, redukcji lub ustąpienia infekcji.

W przeciwieństwie do wyników badań uwzględnionych w raporcie z 2017 r., w których pojawiły się doniesienia o ciężkich i zagrażających życiu zdarzeniach niepożądanych związanych z działaniem sirolimusu, autorzy publikacji do badań Hammer 2018 i Ozeki 2019 ocenili, że terapia była dobrze tolerowana.

Odnalezione zostały ponadto japońskie rekomendacje Mimura 2017 dotyczące leczenia naczynek i malformacji naczyniowych. Wskazano w nich na doniesienia dotyczące stosowania sirolimusu oraz innych leków u pacjentów z anomaliami limfatycznymi. Zwrócono uwagę, że mimo opisu przypadków odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, ocena skuteczności poszczególnych terapii jest utrudniona ze względu na częste stosowanie terapii skojarzonej.

Reasumując, Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum w ocenianym wskazaniu.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4321.66.2019 „Sirolimus we wskazaniu: angiomatoza”, data ukończenia 14.04.2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 84/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Wniosek o ratunkowy dostęp do leku Tagrisso (ozymertynib) dotyczy chorego na raka gruczołowego płuca, z obecną mutacją L858R w genie EGFR. Zgodnie z załącznikiem do zlecenia MZ chorego, którego dotyczy wniosek nie można włączyć do leczenia w ramach programu lekowego ze względu na przerzuty do OUN. Chory nie był dotychczas leczony systemowo. Tym samym leczenie ozymertynibem jest planowane w ramach I linii leczenia.*

*Zdaniem Rady informacja o braku możliwości leczenia chorego w ramach programu „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (załącznik B.6) do obwieszczenia Ministra Zdrowia jest niewystarczająco precyzyjna. Chorych na raka płuca z mutacją EGFR i z przerzutami do mózgu można bowiem włączyć do leczenia z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu, pod warunkiem braku cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz przy nieobecności istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. Przy formułowaniu opinii Rada przyjęła więc, że chory nie spełnia kryteriów włączenia do program lekowego, gdyż nie stosowano u niego leczenia miejscowego (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) lub chory*



wykazuje istotne klinicznie objawy neurologiczne wymagające zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczną i praktyczną stosowania ozymertynibu w I linii liczenia u chorych z mutacją EGFR i przerzutami do mózgu oceniono na podstawie analizy podgrupy chorych z wielośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania FLAURA, w którym porównywano stosowanie ozymertynibu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR, względem standardowych EGFR-TKI, pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu (Soria 2018, Reungwetwattana 2020). W subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w grupie leczonej ozymertynibem odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji (o 5,6 miesiąca) w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (mediana odpowiednio 15,2 miesiąca i 9,6 miesiąca. Odnotowano też nieistotną statystycznie różnicę w przeżywalności całkowitej w porównaniu ze standardowymi EGFR-TK. Odnotowano też nieistotny statystycznie mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie (o 10%) w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (odpowiednio 76% i 86%.

Rada zwraca uwagę na to, że do badania FLAURA mogli być włączani chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego niewymagający podawania steroidów, w stabilnym stanie neurologicznym przez co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. Ponieważ chory, którego dotyczy wniosek, nie mógł być włączony do programu lekowego z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu w I linii leczenia, istnieją uzasadnione wątpliwości czy stan chorego odpowiada kryteriom włączenia do badania FLAURA i tym samym czy opisywana w tym badaniu potencjalna korzyść kliniczna ze stosowania ozymertynibu (wydłużenie czasu do progresji) może być oczekiwana w opisanej sytuacji klinicznej.

### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tagrisso najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (49%) oraz wysypka (47%). Działania niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. W wynosiły odpowiednio 9,7% oraz 0,9%. Na stronie EMA odnaleziono informację dotyczącą ważnych zagrożeń, t.j.: zawał serca, śródmiąższowa choroba płuc, oraz informacji na temat stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów ze stanem sprawności ECOG  $\geq 2$  oraz

u pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu: u tych chorych brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna. Można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie, pod warunkiem że stan neurologiczny i ogólny chorego mieści się w kryteriach włączenia do badania FLAURA.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] W ocenianym wskazaniu uznano, że brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Założono, na podstawie opinii ekspertów, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie 30 osób. Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 30 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDAKTOWANE]

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali radioterapię (stereotaktyczną SRS, radioterapię całego mózgowia WBRT), zabiegi neurochirurgiczne oraz chemioterapię. Dodatkowo wytyczne międzynarodowe IASLC 2016 oraz europejskie ESMO 2018, jako opcję możliwą do zastosowania w przypadku bezobjawowych przerzutów do OUN wskazują leki z grupy TKI, afatynib, gefitynib oraz erlotynib są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.6. Biorąc, zarazem, pod uwagę informacje wskazane w zleceniach MZ (w tym przede wszystkim informacja o przeciwwskazaniach do zastosowania aktualnie refundowanych TKI EGFR), można uznać, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Uwaga Rady

*Rada wskazuje, że jeżeli chory znajduje się w dobrym stanie neurologicznym, to nie zostały wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.*

**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 nr: OT.422.26.2020 „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniach: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21)”, data ukończenia: 15.04.2020.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB.



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 85/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43)

*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, fiolka á 200 mg, we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43).*

### Uzasadnienie

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 u kobiet i 6/100 000 u mężczyzn. Współczynniki umieralności wyniosły odpowiednio: 1,44/100 000 oraz 3,44/100 000. Odsetki przeżyć 5-letnich w IV stopniu zaawansowania wynoszą <10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu włączono jedno wieloośrodkowe badanie retrospektywne, które dotyczyło zastosowania ipilimumabu w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem po wcześniejszej terapii lekiem z grupy anty PD-1 Zimmer 2017 (N=84). Grupę kontrolną w badaniu Zimmer 2017 stanowił ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem. Na podstawie charakterystyki populacji przedstawionej w badaniu Zimmer 2017 nie można jednak stwierdzić ilu pacjentów jest zgodnych z populacją docelową dla niniejszej analizy. W badaniu Zimmer 2017 odsetek rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem (N=47) wyniósł 54% (95% CI: 35; 70) a mediana przeżycia bez progresji w tej grupie wyniosła 3 mies. (95%CI: 2,8; 3,8). W podgrupie osób z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia (wykluczona grupa z czerniakiem błony śluzowej lub gałki ocznej) leczonych ipilimumabem (N=40) odpowiedź na leczenie stwierdzono u 17% osób, a kontrolę choroby u 42%. Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem 21 pacjentów (45%)*





zakończyło terapię wcześniej, z uwagi na działania niepożądane lub pogorszenie stanu zdrowia.

W stanowisku prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego z zakresu onkologii klinicznej, zawarto opinię, że analizowany „wniosek dotyczy postępowania całkowicie nieuzasadnionego naukowo (brak wartościowych badań, w których ipilimumab stosowano po wcześniejszym leczeniu niwolumabem i wemurafenibem z kobimetynibem).”

#### Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL Yervoy, ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu. Konsultant Krajowy wskazał, że „profil toksyczności ipilimumabu, który miałby być stosowany po obu w/w liniach leczenia, powoduje bardzo duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.”

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dorosłych, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie, został oceniony przez EMA w 2011 roku i uznany za dodatni. Zdaniem EMA uzyskana korzyść w zakresie całkowitego przeżycia była klinicznie istotna i kompensowała odnotowane zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach rejestracyjnych nie uczestniczyli pacjenci po wcześniejszej terapii lekiem anty-PD-1 i inhibitorami BRAF i MEK.

#### Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie opisano alternatywnej technologii możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

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

Przy uwzględnieniu przyjętych założeń dotyczących dawkowania leku i kosztu terapii, zgodnych z przedstawionymi w zleceniu MZ, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w populacji 100 osób przez 3 miesiące byłby wysoki i znacznie obciążył budżet państwa.

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

Zgodnie ze zleceniem wnioskowana terapia ma zostać zastosowana w III linii leczenia uogólnionego czerniaka skóry, po wcześniejszej terapii lekiem anty-PD-1 i inhibitorami BRAF i MEK. W wytycznych PTOK 2019 podano, że w przypadku

*osób z mutacją w genie BRAF leczonych w I linii lekami anty-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab), w II linii inhibitorami BRAF i MEK jako III linia leczenia zalecany jest ipilimumab lub chemioterapia. Ponadto zaznaczono, że ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD 1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. W ramach chemioterapii stosowanej jako leczenie ratunkowe po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii, wytyczne PTOK 2019 wskazują na możliwość zastosowania dakarbazyny.*

#### Główne argumenty decyzji

*Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest brak dowodów uzasadnienia naukowego proponowanego postępowania. Dodatkowo profil toksyczności ipilimumabu, który miałby być stosowany po obu w/w liniach leczenia, powoduje bardzo duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.*

#### **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 nr: OT.422.25.2020 „Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43)”, data ukończenia: 15 kwietnia 2020 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 86/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: hipercholesterolemia  
rodzinna (ICD-10 E78.01)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym, 140mg, we wskazaniu: hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, spowodowaną mutacjami genu kodującego receptor dla LDL. Przebieg homozygotycznej postaci choroby jest ciężki, z rozwojem miażdżycy już w wieku dziecięcym. Objawy postaci heterozygotycznej pojawiają się później, niemniej stanowi ona bardzo silny czynnik ryzyka przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru mózgu. Groźne incydenty sercowo-naczyniowe są często pierwszą manifestacją tej choroby.*

*Wniosek dotyczy pacjenta z hipercholesterolemią rodzinną, z nasiloną miażdżycą w tętnicach wieńcowych oraz przebyłym zawałem mięśnia serca w wieku 28 lat. Pacjent był dotychczas leczony operacyjnie (zabiegi na naczyniach wieńcowych) oraz przyjmował statynę i ezetymib w maksymalnych tolerowanych dawkach.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosowanie inhibitorów PCSK9, zarówno ewolokumabu jak i alirokumabu wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym między innymi, zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu. Jednocześnie nie wykazano zmniejszenia ryzyka zgonu ogółem jak i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów leczonych inhibitorami PCSK9, w porównaniu do grupy kontrolnej. Należy podkreślić, że leczenie*



zaburzeń lipidowych jest długotrwałe i wykracza poza horyzont czasowy przewidziany w trybie RDTL. Wskaźnik liczby chorych, których trzeba leczyć (NNT) dla uzyskania pozytywnego efektu podawany jest w przypadku inhibitorów PCSK9 w co najmniej rocznym horyzoncie czasowym.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią podczas stosowania ewolokumabu: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, ból pleców, bóle stawów, grypa i nudności.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna co zostało potwierdzone na etapie rejestracji leku na terenie EU. Dostępne dane uzyskane od chwili rejestracji leku nie zmieniają tej oceny.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] (brutto). Dostępnym na rynku inhibitorami PCSK9 mogące stanowić komparator dla wnioskowanej technologii – alirokumab, [REDAKTOWANE]

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] (brutto). Populacja docelowa dla wnioskowanego wskazania jest liczna - przy uwzględnieniu przypadków homo- i heterozygotycznych można ją szacować na kilkadziesiąt tysięcy osób.

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

W chwili obecnej zarejestrowanymi inhibitorami PCSK9 są alirokumab i ewolokumab. W przeglądzie systematycznym Mu 2020 wykazano, że ewolokumabu wykazuje przewagę nad alirokumabem w szczególności pod względem wpływu na poziom LDL. Nie zanotowano wyraźnych różnic pod względem wpływu na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe.

#### Główne argumenty decyzji

Wniosek dotyczy przewlekłego stosowania leku w horyzoncie czasowym przekraczającym trzy miesiące, co poddaje pod wątpliwość refundowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Obciążenie budżetu płatnika publicznego w przypadku podawania leku chorym

*z hipercholesterolemią rodzinną, bez wskazania szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia, może być bardzo wysokie.*

**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 nr: OT.422.24.2020 „Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01)”, data ukończenia: 15.04.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Amgen Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 87/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny  
chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib), 140 mg, kapsułki twarde, 90 sztuk, we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Chłoniaki niezziarnicze (ICD- 10: C83.0) to grupa chorób nowotworowych układu chłonnego. Jednym z typów chłoniaka niezziarniczego są chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphoma). Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej należy do chłoniaków indolentnych, często o wieloletnim przebiegu klinicznym. Po przeprowadzeniu splenektomii obserwuje się poprawę parametrów hematologicznych i wieloletnie remisje. W badaniach retrospektywnych mediana przeżycia całkowitego wynosi 9–11 lat i w przypadku zachorowania u osób w starszym wieku nie musi oznaczać skrócenia przewidywanego czasu przeżycia dla ogólnej populacji.*

*Zlecenie dotyczy pacjenta z dotychczasowym leczeniem cyklami chemioterapii: 8xR-COP, ponownie 8x R-COP, R-B, R-FC lite przy braku możliwości kwalifikacji pacjenta do badań klinicznych z powodu raka prostaty w wywiadzie.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Znaleziono jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie 2. fazy Noy 2017. Do badania włączono pacjentów po minimum jednej wcześniejszej terapii (opartej na rytuksymabie) z chłoniakiem strefy brzeżnej. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów w ocenie badaczy (22%) i 13 w ocenie IRC (21%) ze śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej (wnioskowana populacja).*

*ORR w grupie pacjentów ze śledzionowym MZL zgodnie z oceną IRC (n = 13) 54% (95% CI 29-77). ORR w grupie pacjentów ze śledzionowym MZL zgodnie z oceną badaczy (n = 14) 50% (95% CI 23-77).*



ORR wśród pacjentów ze wszystkimi podtypami MZL ( $n = 60$ ) wyniósł 48% (95% CI 35-62) w ocenie IRC. ORR w ocenie badaczy 53% (95% CI 40-66).

Mediana czasu leczenia w całej badanej próbkę 11,6 miesiąca, mediana follow-up 19,4 miesiąca (rozstęp 1,4-30,4), przy czym leczenie ibrutynibem kontynuowało wtedy 24 pacjentów (38%). W tym czasie nie osiągnięto mediany DOR (95% CI 16,7-nd) w ocenie IRC. Mediana DOR w ocenie badaczy 19,4 miesiąca (95% CI 7,3-nd). Mediana PFS w ocenie IRC wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI 8,3-nd). Mediana OS w ocenie IRC nie została osiągnięta (95% CI nd). Mediana czasu do odpowiedzi 4,5 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4), mediana czasu do najlepszej odpowiedzi 5,2 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4). Zastosowanie ibrutynibu skutkowało, zgodnie z konkluzją autorów, wysokimi ORR u pacjentów z nawrotowym/opornym MZL, niezależnie od charakterystyk klinicznych pacjentów, wcześniejszego leczenia oraz podtypów MZL. Wytyczne kliniczne ESMO 2020 (Europa), NCCN 2020 (USA) wskazują na możliwość zastosowania ibrutynibu po nieskutecznej chemioterapii opartej na rytuksymabie.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1200 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i sześciu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: biegunka, wysypka, krwotok (np. siniaki), neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności i trombocytopenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ( $\geq 5\%$ ) były neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Wskazanie zawiera się natomiast we wskazaniu zarejestrowanym przez FDA. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez FDA na etapie rejestracji (na podstawie włączonego do niniejszego raportu badania Noy 2017). W związku z faktem, że lek zarejestrowano przez FDA w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta została oceniona jako pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi ██████████ Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu. Koszt 3-miesięcznej terapii



lenalomidem wynosi 89 944,86 zł. Do kosztu terapii lenalidomidem należy dodać koszty terapii refundowanym rytuksymabem.

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

Przy uwzględnieniu ceny leku podanej we wniosku RDTL koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą dla 3 miesięcznej terapii: dla 1, 5 i 10 pacjentów odpowiednio [REDACTED]. Z kolei koszt oszacowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ wyniesie odpowiednio 98, 491 i 982 tys. zł.

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, czy czasu leczenia.

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

Alternatywą dla ocenianej technologii lekowej jest stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu.

Główne argumenty decyzji

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania ibrutynibu po nieskutecznej chemioterapii opartej na rytuksymabie. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym przez FDA.

**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 nr: OT.422.27.2020 „Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu nawracający i oporny śledzionowy chłoniak strefy brzożnej (ICD-10: C85.7)”, data ukończenia: 15.04.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Janssen-Cilag International N.V.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International N.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:** Janssen-Cilag International N.V.