



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.23.2020.MKZ

Protokół nr 21/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 25 maja 2020 roku
w formie wideokonferencji

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:02

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Maciej Karaszewski
4. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
5. Rafał Niżankowski
6. Tomasz Pasierski
7. Tomasz Romańczyk
8. Rafał Suwiński
9. Piotr Szymański

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu

1. Dorota Kilańska

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A.
3. 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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia.
5. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: zespół gumniastych zmian barwnikowych .
6. Przygotowanie opinii w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „profilaktyki



nowotworów skóry” wraz z odniesieniem do modelowego rozwiązania pn. „Profilaktyki nowotworów skóry”.

7. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w stosunku do leku Keytruda. Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) podjęła decyzję o wyłączeniu go z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 4, proponowanego porządku obrad.

Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w stosunku do substancji czynnej sirolimusum. Rada jednogłośnie (8 głosów „za”) podjęła decyzję o wyłączeniu go z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 5, proponowanego porządku obrad.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) zatwierdziła proponowany porządek.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował dane z raportu dla leku Tagrisso (RDTL) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV z obecnością mutacji c.2316C>A, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Po podjęciu uchwały wywiązała się dyskusja, w której głos zabrali: Maciej Karaszewski, Michał Myśliwiec, Rafał Nizankowski oraz Rafał Suwiński. Dotyczyła sposobów monitorowania efektywności leczenia w przypadkach pozytywnych decyzji Rady Przejrzystości/Ministra Zdrowia w sprawie leków refundowanych w rzadkich wskazaniach.

Ad 3. Analityk Agencji omówił dane z raportu dla leku Tagrisso (RDTL) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W trakcie dyskusji Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Rafał Nizankowski oraz Maciej Karaszewski dokonali modyfikacji w treści zaproponowanej opinii, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji streścił najważniejsze informacje z raportu dot. leku Keytruda (RDTL) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca w III i kolejnej linii leczenia, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W trakcie dyskusji, w której głos zabrali: Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Maciej Karaszewski, Rafał Suwiński, Kamila Malinowska oraz Maciej Pomorski sformułowano finalną wersję opinii Rady, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Propozycję opinii Rady w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu: zespół gumiatych zmian barwnikowych, przedstawiła Anna Gręziak.

W dyskusji głos zabrali: Anna Gręziak, Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Piotr Szymański, Tomasz Pasierski oraz Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 głosów „za”, Tomasz Romańczyk nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji omówił raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji w zakresie „profilaktyki nowotworów skóry”.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Michał Myśliwiec i Rafał Niżankowski.

Propozycję opinii Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W ramach kontynuacji dyskusji Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński, Rafał Niżankowski, Maciej Karaszewski, Tomasz Romańczyk oraz Anna Gręziak sformułowali końcową wersję opinii Rady, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 7. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:27.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 122/2020 z dnia 25 maja 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
w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne 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 w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej wg. WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy chorego na raka gruczołowego płuca, nieleczonego wcześniej systemowo, z rozpoznaną mutacją w genie EGFR: p.Pro772His (c.2316C>A). Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie AOTMiT, przedmiotowa mutacja obecna jest w eksonie 20 genu EGFR. Mutacja ta warunkuje oporność nowotworu na leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej I i II generacji (tj. refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”, leki zawierające substancje czynne erlotynib, gefitynib oraz afatynib). Tym samym, pacjenci ze stwierdzoną powyżej mutacją nie mogą być włączeni do programu lekowego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczną i praktyczną ozymertynibu u chorych na raka gruczołowego płuca i z zaawansowanym NDRP, z różnymi mutacjami EGFR w eksonie 20, oceniano w badaniach Fang 2019 i Veggel B 2019.

Do badania Fang 2019 (retrospektywna analiza serii przypadków) włączono 6 chorych w stadium IV NDRP z mutacjami EGFRex20ins. Spośród 6 analizowanych chorych, 4 (67,7%) częściowo odpowiedziało na leczenie,



a u 2 (33,3%) osiągnięto stabilną chorobę. Mediana PFS w analizowanej kohorcie wyniosła 6,2 miesiąca.

W badaniu Veggel B 2019, włączono 21 pacjentów z zaawansowanym NDR z mutacją insercyjną w eksonie 20 EGFR. Trzynastu pacjentów otrzymało wcześniej chemioterapię, u 11 chorych występowały przerzuty do mózgu. U 1 pacjenta odnotowano (5%) częściową odpowiedź, u 16 pacjentów (76%) stabilną chorobę i u 4 (19%) progresję choroby. Ogółem, u 14 pacjentów (67%) leczonych ozymertynibem zaobserwowano regresję guza (zakres: -4 do -38 procent w stosunku do wartości początkowej zgodnie z RECIST v1.1). Mediana PFS wyniosła 3,6 miesiąca.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu u chorych z mutacją w genie EGFR zostało stosunkowo dobrze poznane w badaniach rejestracyjnych, dotyczących jego stosowania w I linii leczenia chorych z chorobą uogólnioną. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku należą: wysypka (47%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (49%), leukopenia (68%), małopłytkowość (54%) i śródmiąższowa choroba płuc (4%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) w dokumencie EMA/396618/2018 uznał, że stosowanie produktu Tagrisso nie powinno być ograniczone do mutacji Ex19del lub L858R, lecz dotyczyć także innych mutacji EGFR. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, wskazano na możliwość stosowania ozymertynibu w przypadku rzadkich mutacji EGFR (G719S, L861Q, mutacji insercyjnych eksonu 19) oraz w przypadku mutacji eksonu 20. Dane kliniczne dotyczące ozymertynibu w innych mutacjach są ograniczone, chociaż trwające badania kliniczne mogą dostarczyć dodatkowych informacji. Wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR, nie precyzując których mutacji to dotyczy. Tym samym, dla ocenianej sytuacji klinicznej można przyjąć, że mieści się ona we wskazaniach rejestracyjnych dla stosowania leku i istnieje przewaga korzyści zdrowotnych nad ryzykiem jego stosowania.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3 miesięcznej terapii wynosi ██████████ zł brutto. W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL będzie mniejsza niż 5. Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej, w ramach RDTL, u 5 pacjentów, przez 3 miesiące, wyniesie: ██████████ PLN brutto. Obliczenia te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów i czasu leczenia.

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

Biorąc pod uwagę informacje wskazane w zleceniach MZ (w tym przede wszystkim informacja o przeciwwskazaniach do zastosowania aktualnie refundowanych TKI EGFR), można stwierdzić, że nie ma alternatywnego aktywnego leczenia dla ocenianej technologii lekowej.

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.422.45.2020 „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD 10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A”. Data ukończenia: 20.05.2020 r.

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

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 123/2020 z dnia 25 maja 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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne 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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy chorej z rozpoznaniem zaawansowanego gruczołowego raka płuc z rozsiewem do wątroby i jajnika. Obecna jest mutacja T790M w genie kodującym EGFR. Przebieg leczenia: I linia leczenia: erlotynib - 12 cykli; II linia leczenia: chemioterapia w schemacie cisplatyna z winorelbina – 4 cykle. Chorej nie można zakwalifikować do leczenia ozymertynibem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, z uwagi na przebycie dwóch linii leczenia systemowego. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez eksperta, rozważane wskazanie może prowadzić do przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy oraz samodzielnej egzystencji, przewlekłego cierpienia oraz obniżenia jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono cztery badania jednoramienne AURAex i AURA 2 (publikacja Ahn 2018), Cao 2019 i TREM (publikacja Eide 2020) oraz sześć badań retrospektywnych (EXPLORE, Mu 2019, Schmid 2019, Nakashima 2019, Dong



2019 i Kishikawa 2020), które obejmowały grupy chorych o charakterystyce klinicznej, zbliżonej do opisanej we wniosku.

W badaniach prospektywnych, mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 26,8 mies., 12 mies. i 22,5 miesięcy, odpowiednio - w badaniach AURAex + AURA 2, Cao 2019 i TREM, natomiast mediana czasu do progresji wyniosła, odpowiednio: 9,9 mies., 9,0 mies. i 10,8 miesięcy.

W badaniach retrospektywnych, mediana czasu do progresji mieściła się w przedziale od 7,4 miesiąca do 12,4 mies., natomiast mediana przeżycia całkowitego wynosiła od 20,5 miesiąca do 28 mies.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały, w badaniach AURAex i AURA: wysypka (42%), biegunka (39%), suchość skóry (32%) i zanokcica (32%). Zdarzenia te były przeważnie 1 lub 2 stopnia. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, potencjalnie związane z leczeniem, odnotowano u 65 pacjentów (16%), w tym głównie: neutropenię (2%), zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (1%), leukopenię (1%) i anemię (1%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Charakterystyka produktu leczniczego Tagrisso nie wprowadza ograniczenia do jego stosowania w określonej linii leczenia. Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso jest więc szersze niż wskazanie, którego dotyczy wnioski. 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 we wniosku.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto.

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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie około 100 pacjentów. Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej, w ramach RDTL, u 100 pacjentów, przez 3 miesiące, wyniesie: ██████████ PLN brutto. Obliczenia te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, 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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał chemioterapię jednolekową pemetreksed lub docetaksel. Analiza AOTMiT wskazuje zarazem, że jednoznaczne umiejscowienie terapii jednolekowej pemetreksed lub docetaksel w wytycznych PTOK, w ramach 2 linii leczenia, powoduje, że w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej.

Uwagi Rady

Zdaniem Rady, stosowanie ozymertynybu w III i kolejnej linii leczenia powinno dotyczyć sytuacji wyjątkowych, np. braku możliwości wykazania obecności mutacji T790M po zastosowaniu dostępnych w ramach programu lekowego inhibitorów EGFR, stosowanych w I linii leczenia, w związku z niedostępnością materiału tkankowego lub ujemnym wynikiem pierwszego badania. U większości chorych ozymertynib powinien być stosowany w II linii leczenia, zgodnie z zapisami programu lekowego.

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.422.43.2020 „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii”. Data ukończenia 21.05.2020.

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

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 124/2020 z dnia 25 maja 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak
drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u pacjentów w stanie czynnościowym ECOG 0-2, bez aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz występowania ekspresji PD-L1.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak drobnokomórkowy płuca, po niepowodzeniu 2. linii leczenia, jest chorobą o bardzo złym rokowaniu; od progresji choroby, po zakończeniu chemioterapii 2. linii, do zgonu mija zwykle mniej niż 3 miesiące.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Terapia ta jest bardzo obiecująca, lecz znajduje się w początkowej fazie badań klinicznych. W badaniu KEYNOTE-028, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanymi i/lub rozsiazanymi nowotworami litymi, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze terapie lub u których nie można było zastosować innego leczenia, uwzględniono 24 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca. Mediana przeżycia ulegała wydłużeniu w grupie, która otrzymała leczenie Keytrudą (wynosiła 9,7 miesiąca, 6 miesięcy przeżyło 66% pacjentów, a 12 miesięcy 38%). Lek jest zarejestrowany przez FDA i rekomendowany przez NCCN.

Bezpieczeństwo stosowania

Wśród 131 chorych, u których możliwa była ocena toksyczności terapii, poważne działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym stwierdzono u 10% chorych, a dwóch pacjentów zmarło z powodu toksyczności leczenia. Jakikolwiek



działania niepożądane ze strony układu immunologicznego stwierdzono u 24% chorych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie została oceniona, gdyż lek w tym wskazaniu nie został jeszcze zarejestrowany przez EMA.

Konkurencyjność cenowa

U danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie, możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, można stwierdzić, że obecnie brak jest innych opcji terapeutycznych, poza leczeniem paliatywnym.

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

Liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, jest bardzo mała - nie przekracza 3. Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 9 tygodni wyniesie: u 1 pacjenta: ██████████ PLN (według wniosku) i 101 397,18 PLN (według obwieszczenia MZ).

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

U pacjentów z tak zaawansowaną chorobą nowotworową alternatywą jest jedynie leczenie paliatywne.

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.422.42.2020 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia”. Data ukończenia: 20.05.2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Merck Sharp & Dohme B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sharp & Dohme 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: Merck Sharp & Dohme B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 125/2020 z dnia 25 maja 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. zespół gumiatych zmian barwnikowych

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół gumiatych zmian barwnikowych.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości dwukrotnie (w 2015 r. i 2017 r.) wydała negatywne opinie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sirolimus, we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zespół gumiatych zmian barwnikowych.

W ramach aktualizacji do wcześniejszych opracowań Agencji, dotyczących tej technologii (OT-434-18/2015 i OT.434.19.2017), włączono 2 przeglądy systematyczne. Dodatkowo, w ramach wyszukiwania odnaleziono 18 publikacji dotyczących leczenia sirolimusem pacjentów z BRBNS, w tym 10 opisów przypadków (3 abstrakty konferencyjne) i 8 serii przypadków (4 abstrakty konferencyjne), których ze względu na odnalezienie dowodów wyższej jakości nie przedstawiono szczegółowo w opracowaniu.

Uwzględnione w ramach tych przeglądów dowody naukowe są nadal niskiej jakości (opisy i serie przypadków), podobnie jak dowody uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach Agencji. Brak jest badań klinicznych dotyczących stosowania sirolimusu.

Nie odnaleziono wytycznych odnośnie do leczenia zespołu gumiatych zmian barwnikowych. Niezbędne są zatem dalsze badania prospektywne, w celu oceny długofalowego efektu i profilu bezpieczeństwa, a także w celu określenia czasu trwania terapii sirolimusem w tej grupie pacjentów.



Zarówno wyniki wcześniejszych analiz klinicznych, jak i obecnej aktualizacji, wskazują jednak, że terapia sirolimusem jest skuteczna w zespole gumiatych zmian barwnikowych, w zakresie m.in. redukcji krwawień, zmian naczyniowych i zwiększenia stężenia hemoglobiny, przy braku lub minimalnych działaniach niepożądanych. W zależności od nasilenia choroby, stosowanie sirolimusu można uznać za leczenie pierwszego rzutu.

Objawy niepożądane o niewielkim nasileniu występowały u 22/23 pacjentów, ale ustępowały po dostosowaniu dawki (Wong 2018).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 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 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: Opracowanie nr: OT.4321.60.2020 (Aneks do opracowania nr: OT.434.19.2017) Sirolimus w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: zespół gumiatych zmian barwnikowych".
Data ukończenia: 20.05.2020.



**Opinia Rady Przejrzystości
nr 126/2020 z dnia 25 maja 2020 roku
w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań
przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz
warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki
nowotworów skóry**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie w ramach programów polityki zdrowotnej programu profilaktyki nowotworów skóry w formie:

- 1. edukacji zdrowotnej w zakresie ochrony przed promieniowaniem UV, czynników ryzyka i bezpośrednich skutków zdrowotnych związanych z nowotworami skóry oraz identyfikowania osób wysokiego ryzyka,*
- 2. szkoleń z zakresu samokontroli znamion dla osób z grup wysokiego ryzyka,*
- 3. szkoleń dla lekarzy i pielęgniarek POZ, z uwzględnieniem, zalecanych przez rekomendacje, metod profilaktyki oraz diagnostyki nowotworów skóry,*
- 4. kontrolnych oględzin ciała pacjenta przez lekarza wyszkolonego w dermatoskopii, dysponującego odpowiednią aparaturą i możliwością dokumentacji fotograficznej i porównywania obrazów, w celu identyfikacji znamion o cechach nowotworowych,*

pod następującymi warunkami:

- 1. edukacją z zakresu raka skóry powinna zostać objęta cała populacja, szczególnie dzieci,*
- 2. badania tzw. metodą ABCDE (z ang. asymetria, brzegi, kolor, średnica, ocena dynamiki) powinny dotyczyć ludzi ze zmianami skórnymi lub w grupach wysokiego ryzyka,*
- 3. szkolenia będą dostosowane do potrzeb personelu medycznego, np. w formie e-learningu, wykładów, materiałów audiowizualnych i telekonferencji,*
- 4. pacjent ze zmianami sugerującymi nowotwór potencjalnie złośliwy, powinien być odesłany do dermatologa, w celu weryfikacji rozpoznania.*

Jednocześnie Rada wyraża pozytywną opinię o modelowym rozwiązaniu pn. „Program Profilaktyki Nowotworów Skóry” i sugeruje rozważenie stosowania go przez jednostki samorządu terytorialnego, pod warunkiem zmodyfikowania go zgodnie z uwagami Rady.



Uzasadnienie

Problem zdrowotny

Raki skóry stanowią niejednorodną grupę nowotworów pochodzenia nabłonkowego i zajmują pierwsze miejsce w statystyce onkologicznych chorób skóry. Najczęściej występuje: rak podstawnokomórkowy, kolczystokomórkowy oraz czerniak.

W Polsce czerniaki występowały względnie rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności w 2015 r. wynosił około 5/100 tys., co odpowiadało około 3 600 zachorowań rocznie (po 50% u mężczyzn i u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice liczby zachorowań. W 2017 roku czerniak znalazł się na drugim miejscu pod względem występowania wśród wszystkich rodzajów nowotworów skóry. Liczba zachorowań na ten typ nowotworu osiągnęła wówczas 3785 przypadków. Natomiast liczba zachorowań na inne nowotwory złośliwe skóry (C44) ukształtowała się na poziomie 13 478 przypadków.

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu czerniaka osiągały w 2015 roku około 2,4/100 tys. u mężczyzn i 1,5/100 tys. u kobiet. Postępy w leczeniu uzupełniającym oraz paliatywnym u chorych na uogólnionego czerniaka skóry są nadal niezadowalające. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą, we wczesnych postaciach czerniaka, 70–95% oraz odpowiednio, 20–70% i 20–30% w stadium regionalnego zaawansowania.

Rekomendowane i nierekomendowane technologie medyczne, działania, warunki realizacji

1. Działaniami profilaktycznymi z zakresu raka skóry powinna zostać objęta cała populacja, ze względu na wszechobecny czynnik ryzyka, jakim jest promieniowanie UV (AAD 2020, ACD 2019, PTOK 2019, ESMO 2019, USPSTF 2018, RAGCP 2018, CCA 2017, SIGN 2017, USPSTF 2016, NICE 2016a, NICE 2016b, PTD 2015, NICE 2015a, NICE 2015b, SIGN 2014, BAD 2010).
2. Szczególną uwagę należy zwrócić na osoby o jasnej karnacji, o dużej ekspozycji na światło słoneczne oraz posiadające znamiona w znacznej ilości (<100) (AAD 2020, ACD 2019, USPSTF 2018, CCA 2017, NICE 2016a, USPSTF 2016, BAD 2010).
3. Działaniami profilaktycznymi należy objąć w szczególności dzieci, z uwagi na ich wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe i tendencję do występowania poparzeń słonecznych (ACD 2019, USPSTF 2018, RAGCP 2018, CCA 2017, USPSTF 2016, NICE 2016a, BAD 2010).
4. Edukacja zdrowotna powinna obejmować: ochronę przed promieniowaniem UV, czynniki ryzyka i bezpośrednie skutki zdrowotne związane z nowotworami skóry (ADA 2020, ACD 2019, ESMO 2019, USPSTF 2018, RAGCP 2018, SIGN

2017, USPSTF 2016, Nice 2016a, NICE 2016b, NICE 2015a, PTSD 2015, SIGN 2014, BAD 2010).

5. Edukacja zdrowotna powinna obejmować szkolenia z zakresu samokontroli znamion. Pacjent powinien zostać poinformowany na temat istoty prowadzenia samokontroli znamion, które przejawiają cechy zmiany nowotworowej. Docelową metodą prowadzenia samokontroli znamion i pieprzyków jest tzw. metoda ABCDE (PTOK 2019, ESMO 2019, RAGCP 2018, SIGN 2017, USPSTF 2016, BAD 2010).
6. Szkolenia personelu medycznego powinny dotyczyć podstawowej opieki zdrowotnej (lekarzy rodzinnych) (SIGN 2017, NICE 2015a).
7. Szkolenia powinny być skierowane do lekarzy rodzinnych, w zakresie monitorowania i leczenia raka skóry (ACD19).
8. Lekarz powinien dokonywać kontrolnych oględzin ciała pacjenta w celu identyfikacji znamion o cechach nowotworowych. Badanie dermoskopowe powinno być przeprowadzone przez lekarza dermatologa. Przeprowadzony wywiad powinien mieć na celu identyfikację osób przejawiających zachowania, determinujące podwyższone ryzyko występowania raka skóry, m.in. korzystanie z solariów, nadmierna ilość kąpiele słonecznych lub zawodów wymagający pracy w pełnym słońcu (AAD 2020, ESMO 2019, RAGCP 2018, CCA 2017, SIGN 2017, NICE 2016a, PTD 2015, SIGN 2014, BAD 2010).
9. Obecnie brak jest rekomendacji, które jednoznacznie wskazywałyby na potrzebę prowadzenia badań przesiewowych nakierowanych na nowotwory skóry (USPSTF 2016).

Dowody naukowe

1. Odnaleziono dowody wtórne, odnoszące się do wpływu działań edukacyjnych na zmiany zachowań, podwyższających ryzyko wystąpienia raka skóry, w tym czerniaka. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Herinkson 2018, działania edukacyjne, nakierowane na promowanie prozdrowotnych zachowań w zakresie raka skóry, skutkują podwyższeniem odsetka osób decydujących się na prowadzenie regularnych samokontroli znamion o ok. 24%. Ponadto, prowadzenie działań edukacyjnych skutkuje obniżeniem częstości zgłaszania oparzeń słonecznych o ok. 15-26%.
2. Odnaleziono dowody wtórne, odnoszące się do szansy wykrycia wczesnego raka skóry przez pacjenta w oparciu o prowadzenie samokontroli znamion. Zgodnie z wynikami metaanalizy Ersses 2019, zastosowanie tego typu kontroli znamion, niezależnie od długości prowadzenia kontroli, skutkuje podwyższeniem szansy wykrycia znamion o charakterze nowotworowym we wczesnym stadium. Stosowanie tej metody przez okres 2-3 miesięcy skutkuje podwyższeniem szansy wykrycia ww. zmian do poziomu $OR=2,31$ [95%CI: (1,90-2,82)]. Prowadzenie kontroli znamion przez dłuższy okres czasu

(tzn. 6-7 miesięcy), skutkuje podwyższeniem szansy zidentyfikowania wczesnych zmian nowotworowych skóry do poziomu $OR=2,03$ [95%CI: (1,58-2,61)]. W momencie prowadzenia kontroli znamion przez dłużej niż 1 rok, szansa na wykrycie wczesnych zmian nowotworowych wzrasta do poziomu $OR=1,93$ [95%CI: (1,38-2,70)]

3. Odnaleziono dowody wtórne, odnoszące się do wpływu całościowego badania skóry przez lekarza na wczesne wykrycie nowotworów skóry. W przeglądzie systematycznym Brunssen 2016, autorzy dokonali oszacowania liczby wykrywanych przypadków czerniaka skóry w sytuacji zastosowania ww. metody. Zastosowanie przez lekarza całościowego badania skóry skutkuje wzrostem liczby wykrywanych, we wczesnym stadium, czerniaków oraz innych nowotworów. W efekcie, dochodzi do wzrostu wskaźnika zapadalności na czerniaka (wzrost z 1,6/100 tys. do poziomu 24/100 tys.) oraz na inne nowotwory skóry (wzrost z 16,5/100 tys. do poziomu 50,2/100 tys.). Dochodzi również do wzrostu wskaźnika wcześnie wykrywanych przypadków czerniaka skóry z poziomu 0,3/100 tys. do nawet 9,0/100 tys. osób.
4. Odnaleziono dowody wtórne, odnoszące się do skuteczności dermatoskopii we wczesnym wykrywaniu nowotworów skóry. W metaanalizie Carapeba 2019 autorzy dokonali oszacowania czułości i swoistości dermatoskopii na zasadach badania przesiewowego. Przesiew z użyciem ww. technologii cechuje się swoistością na poziomie 81% [95%CI (78-84%)] oraz czułością na poziomie 71% [95%CI: (67-76%)]. Oznacza to, że w przypadku zastosowania tej technologii, ok. 29% wszystkich wyników pozytywnych będą stanowić wyniki fałszywie pozytywne (osoby bez choroby pomimo dodatniego wyniku testu). W przypadku wyników negatywnych blisko 19% wyników będą stanowiły wyniki fałszywie negatywne (osoby z chorobą pomimo ujemnego wyniku testu). Do podobnych wniosków doszli autorzy przeglądów Hao 2019 oraz Lan 2019. W ramach metaanalizy Carapeba 2019 dokonano także oszacowania diagnostycznego ilorazu szans (DOR), stanowiącego o precyzyjność danego testu do identyfikacji osób z obecnością badanego parametru. Wskaźnik DOR osiągnął wartość 28,7 [95%CI: (7,859-102,68)].
5. Odnaleziono dowody wtórne, odnoszące się do skuteczności stosowania zasady ABCDE wraz z dermatoskopią we wczesnym wykrywaniu nowotworów skóry. W metaanalizie Harrington 2017, przesiew z użyciem ww. zestawu technologii cechuje się swoistością na poziomie 72% [95%CI: (65-78%)] oraz czułością na poziomie 85% [95%CI: (73-93%)]. Podobną precyzją diagnostyczną cechuje się stosowanie tzw. zasady 7-punktowej kontroli znamion wraz z dermatoskopią. Czułość przesiewu kształtowała się na poziomie 77% [95%CI: (61-88%)], a swoistość na poziomie 80% [95%CI: (59-92%)].

Przytoczone metaanalizy obarczone są jednak ryzykiem błędu systematycznego.

Opcjonalne technologie medyczne

Brak.

Wskaźniki monitorowania i ewaluacji

Monitorowanie:

- 1. Liczba osób, które zgłosiły się do udziału w programie.*
- 2. Liczba osób, które zostały poddane działaniom edukacyjno-informacyjnym.*
- 3. Liczba osób, które zrezygnowały z udziału w programie na każdym zaplanowanym etapie.*
- 4. Liczba pracowników ochrony zdrowia, która zdecydowała się wziąć udział w zaplanowanych szkoleniach.*
- 5. Liczba osób, które wzięły udział w szkoleniach z zakresu samokontroli znamion.*

Ewaluacja:

- 1. Odsetka osób, u których doszło do wzrostu poziomu wiedzy (przeprowadzenie pre-testu i post-testu) na temat nowotworów skóry.*
- 2. Odsetka osób, które wykonują samokontrolę zmian.*
- 3. Odsetka personelu medycznego, u którego doszło do poprawy wiedzy (przeprowadzenie pre-testu i post-testu) na temat wizualnej oceny znamion, profilaktyki i diagnostyki nowotworów skóry.*
- 4. Odsetka osób, u których doszło do poparzenia słonecznego i/lub pojawienia się zmian nowotworowych, pomimo zastosowanych działań profilaktycznych.*

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.423.9.2018 „Profilaktyka nowotworów skóry”, Warszawa, maj 2020.