



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.26.2020.LAn

Protokół nr 24/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 15 czerwca 2020 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 11:12.

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

1. Anna Gręziak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Adam Maciejczyk
5. Rafał Niżankowski
6. Tomasz Romańczyk
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. Artur Zaczyński

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 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0) – rozsiew do kości.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Soliris (eculizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.5).



7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD-10: C17).
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2).
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia.
10. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.
11. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rada podjęła decyzję o zmianie kolejności omawiania tematów – zaproponowano przeniesienie pkt. 4 proponowanego porządku obrad na koniec posiedzenia. Rada jednogłośnie (9 osób „za”) zatwierdziła ww. zmianę.

Przyjęty 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 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22.0) – rozsiew do kości.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.5).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD-10: C17).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2).

8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia.
9. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną desmopressinum we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.
10. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Soliris (eculizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3).
11. Zakończenie posiedzenia.

Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do leków zawierających substancję czynną desmopressinum, wobec czego Rada jednogłośnie wyłączyła go z udziału w pracach Rady w tym zakresie oraz z głosowania nad opinią. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował dane z raportu dla leku Nexavar (RDTL) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy, a propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk.

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

Ad 3. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje dot. leku Keytruda (RDTL) we wskazaniu dot. chłoniaka śródpiersia z komórek B, a propozycję opinii przedstawił Maciej Karaszewski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. i 5. Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Libtayo (RDTL) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy oraz rak płaskonabłonkowy skóry.

Ad 4. cd. Propozycję opinii przedstawił Tomasz Romańczyk, a w dyskusji Rady uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Tomasz Romańczyk i Adam Maciejczyk.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. cd. Propozycję opinii przedstawił Tomasz Romańczyk, po czym głos zabrali: Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk, Anna Gręziak i Artur Zaczyński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji omówiła kwestie dot. leku Stivarga (RDTL) we wskazaniu: GIST dwunastnicy, a propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

Głos w dyskusji zabrali Tomasz Romańczyk i Anna Gręziak.

Wobec konieczności zmodyfikowania treści opinii, Rada podjęła decyzję o przeniesieniu głosowania na dalszy etap posiedzenia.

Ad 7. Propozycję opinii dot. leku Hyrimoz (RDTL) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa przedstawiła Dorota Kilańska, po czym analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje w zakresie ww. leku.

Głos w dyskusji zabrali Maciej Karaszewski i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji zaprezentował dane dot. leku Afinitor (RDTL) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki, a propozycję opinii przedstawił Artur Zaczyński.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której głos zabrali: Maciej Karaszewski, Adam Maciejczyk, Artur Zaczyński i Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 6. cd. Po doprecyzowaniu treści opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Anna Gręziak omówiła projekt opinii dot. leków zawierających substancję czynną desmopressinum we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób „za”, w głosowaniu nie brał udziału Tomasz Romańczyk, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Analityk Agencji omówił informacje dot. leku Soliris (RDTL) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy.

Posiedzenie opuścił Adam Maciejczyk.

Propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (8 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 11. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:06.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 139/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD 10: C22.0) – rozsiew do kości

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD 10: C22.0) – rozsiew do kości.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W 2012 roku w Agencji poddany ocenie został wniosek rozszerzenia programu lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”, w ramach którego refundowany jest sorafenib, o populację pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym. Zarówno Rada Przejrzystości (stanowisko nr 89/2012 z dn. 15.10.2012 r.), jak i Prezes AOTM (rekomendacja nr 79/2012 z dn. 15.10.2012 r.) uznali za niezasadne rozszerzenie istniejącego PL o tę populację. Jako uzasadnienie podano wyniki badania rejestracyjnego (Llovet 2008), w którym nie udowodniono wpływa leku na czas przeżycia oraz na poprawę jakości życia w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę.

Przedstawiona opinia dotyczy zastosowania sorafenibu w monoterapii w ramach I linii leczenia systemowego chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i rozsiewem do kości. Rak ten stanowi ponad 90% pierwotnych raków wątroby. HCC jest w Polsce rozpoznawany rocznie u około 1400 chorych, a przerzuty w kościach mogą występować u ok. 25% chorych (trzecia najczęstsza lokalizacja przerzutów po węzłach chłonnych i płucach). Oczekiwany czas przeżycia chorych w stadium BCLC C, w tym chorych z przerzutami pozawątrobowymi wg wytycznych EASL 2018 wynosi 6-8 mies. (prawdopodobieństwo przeżycia roku – 25%).

W ramach przeprowadzonego przeglądu publikacji opisujących zastosowanie sorafenibu w populacji chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i rozsiewem do kości odnaleziono 9 opisów przypadków (7 w ramach jednego,



retrospektywnego i jednośrodkowego badania obserwacyjnego - Bhatia 2017). Zdecydowano również o dodatkowym włączeniu retrospektywnego badania obserwacyjnego Harding 2018, którego celem podobnie, jak w przypadku badania Bhatia 2017, była ocena częstotliwości oraz śmiertelności związanej z przerzutami do kości w przebiegu HCC. Ponadto z uwagi na nieliczne doniesienia dotyczące zastosowania sorafenibu w populacji docelowej, a także opinie ekspertów klinicznych, na podstawie których można uznać, że możliwe jest odniesienie wyników dot. chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi (tj. populacji szerszej) do populacji chorych z HCC i przerzutami do kości, zdecydowano o rozszerzenie analizy o badanie porównujące zastosowanie sorafenibu z technologią alternatywną – lenwatinibem. W jego wyniku odnaleziono jedno badanie RCT Kudo 2018 przeprowadzone w populacji chorych z nieresekcyjnym HCC, w ramach którego zostały przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej.

W badaniu Bhatia 2017 podano wyniki obserwacji 7 chorych z HCC i przerzutami do kości, u których stosowano sorafenib jako jedyną terapię systemową, ale w przypadku 5 chorych oprócz sorafenibu zastosowano również radioterapię na zmiany kostne. Czas przeżycia od momentu zdiagnozowania przerzutów do kości w analizowanej podgrupie chorych wyniósł od 16 do 1075 dni. W przypadku chorych, u których zastosowano zarówno radioterapię, jak i sorafenib zakres osiągniętego czasu przeżycia po diagnozie przerzutów do kości był analogiczny. Dwóch pacjentów, u których zastosowano jedynie sorafenib osiągnęło przeżycie wynoszące 142 i 197 dni.

W badaniu Harding 2018 uczestniczyło 459 chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi. W analizowanej kohorcie 151 pacjentów miało przerzuty do kości, w tym 128 jako pierwsze przerzuty pozawątrobowe. Mediana okresu obserwacji całej kohorty wyniosła 6 mies. (zakres: 0,03-72). W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat rodzaju terapii zastosowanej u analizowanych pacjentów, nie poinformowano o zakresie zastosowania radioterapii. Przedstawiono jednak wyniki analizy korelacji różnych czynników z wystąpieniem powikłań kostnych (SRE, ang. skeletal-related event). Wg nich terapia sorafenibem jest związana z IS niższym ryzykiem wystąpienia SRE o 60%. Należy podkreślić, że w zakresie oceny zastosowania sorafenibu w w przypadku chorych z HCC i rozsiewem do kości odnaleziono jedynie dowody z najniższego poziomu wiarygodności, tj. serie/opisy przypadków. Dodatkowo, w przypadku części prezentowanych opisów przypadków nie zastosowano radioterapii na zmiany kostne. W opinii prof. Krzakowskiego, konsultanta krajowego z zakresu onkologii klinicznej, skuteczność sorafenibu u chorych z HCC z przerzutami pozawątrobowymi jest znacznie mniejsza w porównaniu do HCC ograniczonego do wątroby, o czym świadczą wyniki badań Abdel Rahman 2018

oraz Llovet 2008 (w badaniu Llovet 2008 zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu do placebo po leczeniu SOR wyniosło: dla populacji bez przerzutów pozawątrobowych – 48%, natomiast dla populacji z przerzutami pozawątrobowymi – 23% i wynik był na granicy istotności statystycznej).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W opinii eksperta (prof. Krzakowskiego) skuteczność sorafenibu u chorych z HCC z przerzutami pozawątrobowymi jest znacznie mniejsza w porównaniu do HCC ograniczonego do wątroby, o czym świadczą wyniki badań Abdel Rahman 2018 oraz Llovet 2008 (w badaniu Llovet 2008 zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu do placebo po leczeniu SOR wyniosło: dla populacji bez przerzutów pozawątrobowych – 48%, natomiast dla populacji z przerzutami pozawątrobowymi – 23% – wynik na granicy istotności statystycznej).

Dr Bal, w korespondencji do AOTMiT, wskazuje natomiast na brak odpowiednich źródeł umożliwiających dokonanie oceny skuteczności praktycznej SOR w populacji chorych z HCC i przerzutami do kości. Wg doktora „pojedyncze prace wskazują na możliwość wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia” – ekspert podał referencje badania Bhatia 2017 (badanie opisujące 7 przypadków).

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu REFLECT (porównanie skuteczności lenwatynibu i sorafenibu) odnotowano 4 zgony związane z leczeniem sorafenibem. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną SOR, a pacjentami leczonymi LEN w zakresie zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem. Natomiast u pacjentów leczonych sorafenibem w badaniu REFLECT istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia związane z leczeniem (o 14%) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (o 43%) w porównaniu do grupy leczonej lenwatynibem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych leczonych sorafenibem w badaniu REFLECT były: biegunka (46%), nadciśnienie (30%), zmniejszony apetyt (27%), zmęczenie (25%), łysienie (25%) oraz spadek wagi ciała (22%).

Jak podano w ChPL Nexavar, lek jest bezpieczny dla chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak jest natomiast danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh), aczkolwiek ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności tego organu. Zaleca się również zachowanie ostrożności podczas podawania sorafenibu z lekami metabolizowanymi/ eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) oraz z docetakselem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Rozpatrywane w niniejszym raporcie wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nexavar. W ocenie EMA relacja korzyści do ryzyka stosowania sorafenibu w przypadku pacjentów z HCC jest pozytywna. Jednocześnie w EPAR dla leku Nexavar w ramach ww. oceny zwrócono uwagę na mniejszą skuteczność sorafenibu w przypadku chorych z przerzutami.

Prof. M. Krzakowski odnośnie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka wskazał, że „tolerancja leczenia sorafenibem jest dość dobra (niepożądane działania w stopniu 3. lub bardziej nasilonych dotyczą ok. 10% chorych), ale w zestawieniu z różnicą pod względem mediany czasu przeżycia całkowitego wobec placebo wynoszącą 2,8 miesiąca – przewaga korzyści nad ryzykiem jest bardzo niewielka”. Dodatkowo podkreślił, że korzyści z zastosowania sorafenibu odnoszą chorzy w dobrym stanie sprawności i z prawidłowymi wskaźnikami czynności wątroby.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 3 opakowania leku Nexavar po 112 tabletek, po 200 mg, a jej koszt, na podstawie danych zawartych w Obwieszczeniu MZ z dnia 18 lutego 2020 r., wyniósłby ok. 43 tys. PLN brutto dla jednego pacjenta.

Jako technologię alternatywną, na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych uznano lenwatynib (produkt Lenvima). Nie odnaleziono danych dotyczących ceny produktu leczniczego Lenvima na rynku polskim.

Zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

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

Otrzymano 2 opinie ekspertów w zakresie liczebności populacji docelowej, która może wynieść od 20 do 300 chorych rocznie. W zależności od przyjętego założenia koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi od 860 060 PLN do 12 900 897 PLN w przypadku kosztu sorafenibu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ. W przypadku technologii alternatywnej koszt stosowania leku Lenvima (lenwatynib) nie jest znany, w związku z tym niemożliwe jest obliczenie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

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

Wytyczne europejskie i amerykańskie rekomendują lenwatynib jako technologię alternatywną dla sorafenibu. W randomizowanym badaniu REFLECT (Kudo 2018) przedstawiono wyniki porównania skuteczności lenwatynibu i sorafenibu w subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS, ang. extrahepatic spread) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej. W publikacji nie sprecyzowano do jakich narządów występowały te przerzuty.

W ramach tej subpopulacji dla porównania SOR vs LEN wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego (mediana OS: SOR – 9,8 mies., LEN – 11,5 mies.) oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia bez progresji choroby (mediana PFS: SOR – 3,6 mies., LEN – 7,3 mies.). Wykazano również, że prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych sorafenibem było istotnie statystycznie o 61% mniejsze względem analogicznej podgrupy przyjmującej lenwatynib, a także, iż wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych sorafenibem ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie o 12% wyższe niż w grupie lenwatynibu. Mediana TTP wyniosła 3,6 i 7,4 mies. odpowiednio dla sorafenibu i lenwatynibu.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z tego badania (przeprowadzonej w populacji ogólnej czyli także bez rozsiewu pozawątrobowego) wykazały, że nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną SOR, a pacjentami leczonymi LEN w zakresie zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem. Natomiast u pacjentów leczonych sorafenibem w badaniu REFLECT istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia związane z leczeniem (o 14%) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (o 43%) w porównaniu do grupy leczonej lenwatynibem. W badaniu odnotowano 4 zgony związane z leczeniem sorafenibem.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za brakiem zasadności finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości, jest brak udowodnionej jego skuteczności.

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.422.59.2020 „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości”, data ukończenia: 10.06.2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7)

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, ampułka á 100 mg, we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma/ primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, PMBL/ PMBCL) jest rzadkim agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL) z limfocytów B wywodzących się z grasicy. Stanowi 2 – 4% chłoniaków nieziarnicznych i 6–10% wszystkich chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL). Stanowi również ok. 6% wszystkich chłoniaków u dorosłych. Występuje głównie u młodych dorosłych, mediana wieku – 35 lat i występuje dwukrotnie częściej u kobiet.

Zlecenie dotyczy pacjenta z rozpoznaniem chłoniak śródpiersia z komórek B, u którego zastosowano dotychczas następujące leczenie: : chemioterapia z HD-MTX wg GMALL B-ALL/NHL 2002; RCHOP.

Produkt leczniczy Keytruda aktualnie jest refundowany w dwóch programach lekowych: B.59 „leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” oraz B.6 „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, a zarejestrowany w wskazaniach: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, klasyczny chłoniak Hodgkina, rak urotelialny, rak nerkowokomórkowy, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi. Wnioskowane wskazanie, tj. pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7) jest tym samym wskazaniem off –label. Jednakże w 2018 r. FDA w trybie przyspieszonym zatwierdziła stosowanie pembrolizumabu (Keytruda) do leczenia dorosłych i dzieci z pierwotnie opornym



chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. PMBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma) lub z nawrotami po dwóch lub więcej wcześniejszych liniach leczenia. Dawkowanie we wniosku RDTL dla pembrolizumabu wynoszące 200 mg iv co 3 tygodnie do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub u pacjentów z remisją do 24 miesięcy jest zgodne z zalecaniami wydanymi FDA w leczeniu osób dorosłych z PMBCL.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwa nierandomizowane, wieloośrodkowe badania prowadzone metodą otwartej próby: KEYNOTE 170 (NCT02576990) i KEYNOTE 013 (NCT01953692) dotyczące zastosowania pembrolizumabu we wskazaniu PMBCL. W badaniu KEYNOTE 013 (badanie fazy Ib) pacjenci z PMBCL (21 osób) stanowili jedną z 7 kohort pacjentów z nowotworami hematologicznymi, a w badaniu KEYNOTE 170 (badanie II fazy) stanowili jedną dwóch kohort (53 osoby).

Zgodnie z wynikami w badaniu KEYNOTE 013 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 48% pacjentów, w tym 33% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 14% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 24% stabilizację choroby (SD). Mediana czasu do odpowiedzi 2,7 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 10,4 mc i 31,4 mc.

W badaniu KEYNOTE 170 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 45% pacjentów, w tym 13% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 32% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 9% stabilizację choroby (SD). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,9 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca, natomiast mediana OS nie została osiągnięta.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 rekomendują zastosowanie pembrolizumabu we wskazaniu PMBCL (siła rekomendacji 2A). Polskie i europejskie wytyczne u pacjentów z nawrotową postacią chłoniaka z dużych komórek B rekomendują leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z wynikami obu badań zdarzenia związane z leczeniem dowolnego stopnia zaobserwowano u ponad połowy pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (powyżej 10% występowania) była neutropenia (14%). Zgodnie z ChPL leku Keytruda najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie, nudności, biegunka, niedokrwistość, a najcięższe stanowiły działania pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi ██████████ zł brutto. Koszt 3 miesięcy terapii schematem niwolumabu i brentuksymabu vedotin (produkt lecznicze Opdivo i Adcetris) wynosi: od 203 054 PLN do 220 730 PLN. Brak danych kosztowych dotyczących terapii preparatem Yescarta.

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

Brak danych o ewentualnej liczbie pacjentów kwalifikujących się do zastosowania wnioskowanego leczenia.

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

Alternatywną technologią kliniczną wskazaną w wytycznych NCCN 2020 jest zastosowanie schematu niwolumab +/- bretuksymab vedotin (siła rekomendacji 2B) Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania powyższego schematu opisano w oparciu o badanie CheckMate 436 (Zinzani 2019). Wyniki: Przy medianie obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca wśród trzydziestu pacjentów z rrPMBL, obiektywny wskaźnik odpowiedzi ORR wynosił 73%, z całkowitą remisją (CR) 37% ocenianą przez badacza, ORR wynosił 70%, z całkowitym wskaźnikiem odpowiedzi metabolicznej 43% (ang. complete metabolic response rate) w niezależnym przeglądzie. Mediana czasu trwania odpowiedzi, mediana czasu przeżycia bez progresji i mediana czasu przeżycia całkowitego, nie zostały osiągnięte. Jedenaście pacjentów miało konsolidację związaną z przeszczepem autologicznym, (n = 5) lub allogenicznym, (n = 6).

Zgodnie z danymi rejestracyjnymi FDA i EMA we wskazaniu rrPMBL zarejestrowany jest produkt Yescarta (aktykabtagen cyloleucel). Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Yescarta (aktykabtagen cyloleucel) opisano w oparciu o badanie ZUMA-1 przedstawione w charakterystyce produktu leczniczego Yescarta. W analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji opartej na populacji mITT (wyniki uzyskane od niezależnej komisji rewizyjnej) wskaźniki ORR i CR wynosiły, odpowiednio, 74% i 54%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres: od 0,8 do 12,2 miesiąca). DOR był dłuższy u pacjentów, którzy osiągnęli CR, w porównaniu do pacjentów, których najlepszą odpowiedzią na leczenie była PR. Spośród 55 pacjentów, u których wystąpiła CR, u 7 pacjentów wystąpiła SD, a u 10 pacjentów wystąpiła PR podczas wstępnej oceny nowotworu, która następnie przeszła w CR nawet

po 12 miesiącach od infuzji produktu YESCARTA. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi ani mediany całkowitego przeżycia.

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 nr: OT.422.53.2020 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7)", data ukończenia: 10.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy 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

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 141/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie [REDACTED] za opakowanie.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 – 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 – 2 696 osób. Biorąc pod uwagę fakt, iż przerzuty występują u ok. 4% pacjentów oraz uwzględniając dane KRN za 2017 r. można szacować, że pacjentów z rakiem przerzutowym, płaskonabłonkowym skóry w 2017 r. było ok. 81 – 108.

Zlecenie dotyczy osoby z rakiem płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4 - inne nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi) z obecnością przerzutów. Dotychczasowe leczenie obejmowało: leczenie operacyjne, brachyterapia HDR. Obecnie zmiany są nieresekcyjne, brak jest możliwości kwalifikacji do ponownej radioterapii.

Zgodnie z ChPL Libtayo produkt ten w monoterapii jest zarejestrowany warunkowo do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1, N=59) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2, N=56). Zgodnie z zapisami raportu rejestracyjnego Libtayo, na podstawie badań farmakokinetycznych oraz klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oba schematy dawkowania uznano za klinicznie porównywalne. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies.

W abstraktach konferencyjnych (Rischin 2019, Guminski 2019 (abstrakty konferencyjne), raport EPAR) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10,4 miesiące (95% CI: 3,6; górna granica nie możliwa do oszacowania). Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 76,1% (95%CI: 56,9; 87,6) i 44,6% (95%CI: 26,5; 61,3).

W kolejnym abstrakcie (Rischin 2020) według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w analizowanej subpopulacji wyniósł 42,9% (95% CI: 29,7; 56,8). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) obserwowano odpowiednio u 9/56 (16%) i 15/56 (27%) pacjentów. Progresję choroby raportowano u 14/56 pacjentów (25,0%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 2,1-4,2). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 91,7% (95% CI: 70,6; 97,8). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymującą się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 57,1% pacjentów (95%: 43,2; 70,3).

Bezpieczeństwo stosowania

W grupie chorych poddanych leczeniu cemiplimabem w dawce 350 mg/3 tyg. Do momentu odcięcia danych odnotowano wystąpienie jednego zgonu (1/56, 1,8%), dla którego jako przyczynę wskazano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych obserwowano u 54/56 (96,4%) pacjentów leczonych CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events) należały: biegunka (17,9%), zmęczenie (28,6%) oraz nudności

(17,9%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 oraz ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 22/56 (39%) pacjentów, najczęściej obserwowano anemię. Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 3/56 (5,4%) pacjentów. Należy jednak zauważyć, że EMA nałożyła na podmiot odpowiedzialny obowiązek przeprowadzenia badania porejestacyjnego w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CEM w stałej dawce w praktyce klinicznej.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W raporcie EMA wskazano, że chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać za pozytywny.

Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto jednego opakowania leku zawierającego jedną fiolkę 350 mg/ 7 ml oszacowany na podstawie zleceń wynosi ██████████, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta to od ██████████. Koszt ten jest ██████████ od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ kosztu 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem, wynoszącego ok. 169 tys. PLN brutto.

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

Na podstawie danych epidemiologicznych należy przyjąć, że populacja docelowa pacjentów wyniesie 50 osób rocznie. Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 50 pacjentów przez 3-miesiące, przyjmując koszty leku Libtayo na podstawie zleceń MZ wyniesie od ██████████. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w zleceniach MZ dotyczących tego samego leku pojawiają się dwie różne ceny preparatu Libtayo, co ma istotny wpływ na estymowane wydatki.

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

Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF-EADO-EORTC 2020 zarekomendowały, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. Pembrolizumab znajduje się w fazie badań klinicznych.

Eksperti kliniczni prof. dr hab. Maciej Krzakowski i dr Wiesław Bał, ankietowani przez Agencję jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali leczenie objawowe.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label (dowody naukowe dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych).

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 opracowań nr: OT.422.54.2020 OT.422.56.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020 „Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5); rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3, C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4)”, data ukończenia: 10.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) 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: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 142/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu na poziomie [REDACTED] za opakowanie.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 – 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 – 2 696 osób. Biorąc pod uwagę fakt, iż przerzuty występują u ok. 4% pacjentów oraz uwzględniając dane KRN za 2017 r. można szacować, że pacjentów z rakiem przerzutowym, płaskonabłonkowym skóry w 2017 r. było ok. 81 – 108.

Zlecenie dotyczy osoby z rakiem płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5 - inne nowotwory złośliwe skóry tułowia) – w załączniku do zlecenia nie doprecyzowano, iż nowotwór dotyczy tułowia, niemniej na tę lokalizację wskazuje kod ICD-10. Wg dodatkowej informacji stwierdzono również zmiany przerzutowe.

Dotychczasowo zastosowano następujące leczenie: operacyjne, radioterapia paliatywna fotonami X 15MV, 1x800 cGy.

Zgodnie z ChPL Libtayo produkt ten w monoterapii jest zarejestrowany warunkowo do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1, N=59) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2, N=56). Zgodnie z zapisami raportu rejestracyjnego Libtayo, na podstawie badań farmakokinetycznych oraz klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oba schematy dawkowania uznano za klinicznie porównywalne. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies.

W abstraktach konferencyjnych (Rischin 2019, Guminski 2019 (abstrakty konferencyjne), raport EPAR) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10,4 miesiące (95% CI: 3,6; górna granica nie możliwa do oszacowania). Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 76,1% (95%CI: 56,9; 87,6) i 44,6% (95%CI: 26,5; 61,3

W kolejnym abstrakcie (Rischin 2020) według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w analizowanej subpopulacji wyniósł 42,9% (95% CI: 29,7; 56,8). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) obserwowano odpowiednio u 9/56 (16%) i 15/56 (27%) pacjentów. Progresję choroby raportowano u 14/56 pacjentów (25,0%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 2,1-4,2). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 91,7% (95% CI: 70,6; 97,8). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymującą się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 57,1% pacjentów (95%: 43,2; 70,3).

Bezpieczeństwo stosowania

W grupie chorych poddanych leczeniu cemiplimabem w dawce 350 mg/3 tyg. Do momentu odcięcia danych odnotowano wystąpienie jednego zgonu (1/56, 1,8%), dla którego jako przyczynę wskazano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych obserwowano u 54/56 (96,4%) pacjentów leczonych CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events) należały: biegunka (17,9%), zmęczenie (28,6%) oraz nudności

(17,9%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 oraz ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 22/56 (39%) pacjentów, najczęściej obserwowano anemię. Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 3/56 (5,4%) pacjentów. Należy zauważyć, że EMA nałożyła na podmiot odpowiedzialny obowiązek przeprowadzenia badania porejestacyjnego w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CEM w stałej dawce w praktyce klinicznej.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W raporcie EMA wskazano, że chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać za pozytywny.

Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto jednego opakowania leku zawierającego jedną fiolkę 350 mg/ 7 ml oszacowany na podstawie zleceń wynosi [REDAKTOWANE], natomiast koszt 3 miesięcznej terapii jednego pacjenta to [REDAKTOWANE]. Koszt jest [REDAKTOWANE] od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ kosztu 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem, wynoszącego ok. 169 tys. PLN brutto.

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

Na podstawie danych epidemiologicznych należy przyjąć, że populacja docelowa pacjentów wyniesie 50 osób rocznie. Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 50 pacjentów przez 3-miesiące, przyjmując koszty leku Libtayo na podstawie zleceń MZ wyniesie [REDAKTOWANE]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w zleceniach MZ dotyczących tego samego leku pojawiają się dwie różne ceny preparatu Libtayo, co ma istotny wpływ na estymowane wydatki.

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

Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF-EADO-EORTC 2020 zarekomendowały, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. Pembrolizumab znajduje się w fazie badań klinicznych.

Eksperti kliniczni prof. dr hab. Maciej Krzakowski i dr Wiesław Bał, ankietowani przez Agencję jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali leczenie objawowe.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label (dowody naukowe dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych).

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 opracowań nr: OT.422.54.2020 OT.422.56.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020 „Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5); rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3, C44.4); rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4)”, data ukończenia: 10.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) 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: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 143/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD 10: L73.2)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, hidradenitis suppurativa (ICD 10: L73.2).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, prof. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant wojewódzki w dz. dermatologii i wenerologii wskazała następujące skutki następstw choroby: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Adalimumab 40 mg stosowany raz na tydzień poprawił wskaźnik jakości życia (wg skali DLQI) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS o 4 punkty w stosunku do placebo i był to wynik istotny statystycznie (IS)

[MD= -4,00 (95%CI: (-6,49; -1,51)]. Ponadto u pacjentów stosujących adalimumab EW wykazano IS lepsze wyniki dla innych punktów końcowych, m. in: poprawa w odczuwaniu bólu, wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby (LOCF), ogólna ocena choroby dokonana przez lekarza czy wynik w skali Total Work.

Podawanie adalimumabu 40 mg tygodniowo przyczyniło się do redukcji 2,8 punkta w skali Dermatology Life Quality Index (DLQI) w porównaniu z placebo po 12 do 16 tygodniach, różnica ta jest mniejsza niż minimalna klinicznie istotna różnica w skali DLQI wynosząca 4 punkty (Basra 2015). Nie zaobserwowano IS wzrostu poważnych działań niepożądanych (RR=2,00; [95%CI: 0,38; 10,44] czy infekcji (RR=0,94; [95%CI: 0,55; 1,62] w porównaniu z placebo.

Badania PIONEER I i PIONEER II



Odpowiedź kliniczna w tygodniu 12 terapii (50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni) była istotnie statystycznie (IS) wyższa w grupach otrzymujących adalimumab co tydzień niż w grupach placebo: Prof. I. Walecka-Herniczek, ankietowana przez Agencję przekazała następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: leczenie adalimumabem jest bardzo skuteczne w przypadku pacjentów z mocno wyrażoną komponentą zapalną. Z terapii tej nie skorzystają pacjenci ze zmianami o charakterze destrukcji tkanek, z bliznami, bez towarzyszącego stanu zapalnego. Doświadczenia własne i literatura (źródła podane w opinii eksperta).

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Hyrimoz należą: zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów; bóle głowy; bóle brzucha, nudności i wymioty; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka (w tym złuszcząca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

W badaniu Marasca 2019 zawarto informację, że żaden pacjent otrzymujący adalimumab nie miał skutków ubocznych (ang. side effects). Natomiast w grupie pacjentów stosujących antybiotyki (rifampicyna+klindamicyna) u 2/30 pacjentów zaobserwowano mdłości i biegunkę, jednak nie przerwali oni leczenia. Adalimumab jest lekiem o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa niż infliksymab.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: „Zdecydowaną korzyścią zdrowotną jest redukcja liczby guzków i ropni o 50% i brak pojawienia się nowych oraz redukcją bólu o 30% w skali VAS, a także powrót pacjentów do normalnego funkcjonowania w społeczeństwie. Ryzyko standardowe jak przy leczeniu anty TNF alfa.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 12 tygodni terapii wynosi: ████████ PLN brutto. Oceniany produkt leczniczy Hyrimoz posiada leki biopodobne, które dopuszczono do obrotu centralnego w tym samym wskazaniu co oceniane. Ceny tych leków są wyższe w porównaniu do te ocenianego

produktu leczniczego. Leki te, są refundowane w innych niż wnioskowane, wskazaniach. Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest infliksymab. Koszt 12 tygodni terapii najtańszym lekiem wynosi: 2 551,5 PLN. Na podstawie obecnych dowodów adalimumab i infliksymab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej HS oraz podnoszą jakość życia pacjentów, adalimumab jest lekiem o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa

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

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 12 tygodni wyniesie: [REDACTED] brutto na podstawie ceny leku zaczerpniętej z wniosku lub [REDACTED] brutto na podstawie ceny leku zaczerpniętej z aktualnego Obwieszczenia MZ.

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

Na podstawie obecnych dowodów adalimumab i infliksymab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej HS oraz podnoszą jakość życia pacjentów, Jako komparator wymieniany jest infliksymab, choć nie we wszystkich wytycznych wskazany jest w tej samej linii leczenia co adalimumab.

Brazylijskie wytyczne BSD z 2019 r. jako trzeci etap leczenia wymieniają zastosowanie leków biologicznych m. in. infliksymabu. Kanadyjskie wytyczne HSF z 2019 r. wymieniają infliksymab jako jeden z leków biologicznych możliwych do zastosowania w HS. Brytyjskie wytyczne BAD z 2018 r. z kolei wskazują infliksymab jako metodę leczenia do rozważenia u osób z umiarkowanym do ciężkiego HS nieodpowiadających na terapię adalimumabem. Kanadyjskie wytyczne CDA z 2018 r. wskazują na możliwość zastosowania infliksymabu w 2. linii (po m. in. adalimumabie). Międzynarodowe wytyczne HS ALLIANCE z 2018 r. wskazują infliksymab jako jeden z leków biologicznych. Kanadyjski konsensus ekspertów z 2017 r. wskazuje na możliwość zastosowania infliksymabu jako jednego z leków biologicznych. Europejskie wytyczne EHSF z 2016 r. rekomendują zastosowanie infliksymabu dopiero w 2. linii leczenia, po m. in. adalimumabie. Inne europejskie wytyczne EADV z 2015 r. wymieniają jako opcję leczenia biologicznego infliksymab.

Możliwym argumentem przemawiającym za wskazanie infliksymabu jako ewentualnego komparatora jest też fakt, iż należy on do tej samej grupy substancji inhibitorów TNF.

Infliksymab nie został zatwierdzony do leczenia HS, to podawany dożylnie w dawce 5 mg / kg w tygodniach 0, 2 i 6 został oceniony w badaniu RCT (Grant 2010). Zaobserwowano brak znaczącej różnicy pomiędzy infliksymabem a placebo w przypadku >50% poprawy w liczbie guzków zapalnych, jednak

poprawa w przedziale 25–50% była znacznie wyższa w przypadku infliksymabu w porównaniu do placebo.

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 nr: OT.422.58.2020 „Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2)”, data ukończenia: 10 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sandoz GmbH

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sandoz GmbH.

Opinia Rady Przejrzystości

nr 144/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

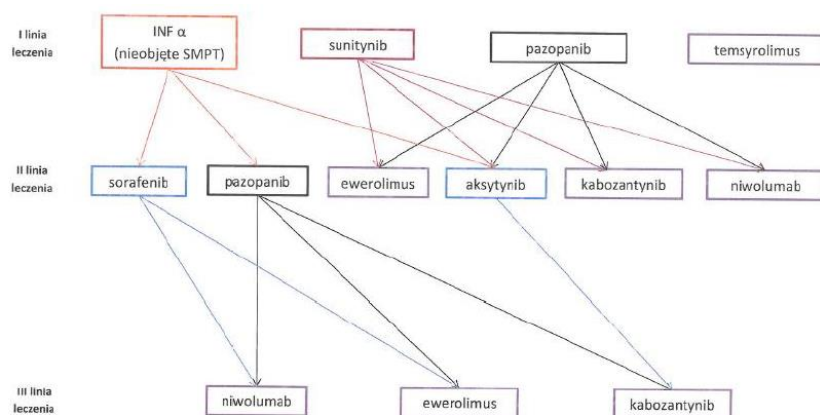
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (everolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (everolimus), tabletki á 10 mg, we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania ewerolimusu w monoterapii u pacjenta leczonego początkowo trójlekowym schematem niwolumab+kabozantynib+ipilimumab, u którego w wyniku działań niepożądanych leczenie zredukowano do monoterapii kabozantynibem. Ze względu na zastosowane leczenie I linii pacjent nie ma możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki”. Ponadto u pacjenta nie jest możliwe zastosowanie ewerolimusu w ramach II linii leczenia finansowanej ze środków publicznych ze względu na brak możliwości udokumentowania nieskuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGFR.



Wybrane ścieżki sekwencyjnego stosowania leków w programie leków B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”
(Źródło: opracowanie nr OT.4320.14.2018).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu w monoterapii w populacji pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem trójlekowym: niwolumab + kabozantynib + ipilimumab. Prawdopodobnie wynika to stąd, że taki schemat zastosowany w pierwszej linii nie stanowi standardowej terapii i jest dopiero w fazie badań klinicznych (badanie COSMIC-313, NCT03937219). Odnalezione dowody naukowe dotyczące zastosowania ewerolimusu w II linii leczenia złośliwego nowotworu nerki dotyczą głównie leczenia po niepowodzeniu terapii następującymi lekami z grupy VEGFR-TKI: sunitynibem, pazopanibem, aksytynibem lub sorafenibem (Amzal 2017), co nie jest przedmiotem oceny ze względu na historię leczenia pacjenta, którego dotyczy wniosek RDTL. Ponadto zastosowanie ewerolimusu po sunitynibie, sorafenibie lub pazopanibie stanowi terapię refundowaną, zatem nie mieści się w zakresie ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu po terapii trójlekowej niwolumab + kabozantynib + ipilimumab, a dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania ewerolimusu po terapii dwulekowej niwolumab + ipilimumab (Velasco 2019, Hamiech 2020) odnoszą się do stosowania ewerolimusu skojarzonego z lenwatynibem, a nie monoterapii ewerolimusem, której dotyczy oceniany wniosek RDTL. Wydaje się, że wyników dla terapii skojarzonej ewerolimus+lenwatynib nie można ekstrapolować na monoterapię ewerolimusem. W przypadku pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami VEGFR terapia skojarzona ewerolimus + lenwatynib jest skuteczniejsza pod względem OS i PFS niż monoterapia ewerolimusem (ESMO 2019), zatem u pacjentów uprzednio leczonych schematem niwolumab + ipilimumab, również mogą występować różnice między skutecznością monoterapii ewerolimusem a terapii skojarzonej.

Bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących populacji określonej przez historię leczenia przedstawioną w ocenianym wniosku RDTL, nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu we wnioskowanej populacji.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna dla wszystkich wskazań rejestracyjnych leku Afinitor, w tym dla zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w przypadku, gdy postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.

Konkurencyjność cenowa

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii (90 tabletek, 1 tabl. dziennie) wynosi [REDAKTED] brutto. Koszt ten jest [REDAKTED] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ [REDAKTED]

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

Biorąc pod uwagę zapisy ustawy określające RDTL, odnalezione wytyczne kliniczne oraz fakt, że pacjent którego dotyczy wniosek, stosował w pierwszej linii leczenia niestandardową terapię trójlekową, nieuwzględnianą przez odnalezione wytyczne kliniczne, nie można określić, aby dla ocenianej technologii lekowej istniała technologia alternatywna rozumiana jako aktywne leczenie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.52.2020 Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia”, data ukończenia: 10 czerwca 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.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 145/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD10: C17)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki á 40 mg, we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD10: C17) po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem i sorafenibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) – stanowią odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA. W Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na uogólnione GIST rocznie. Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana 55-65 lat).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dostępne dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w leczeniu nowotworów GIST pochodzą z badania rejestracyjnego – GRID (Demetri 2013, regorafenib vs placebo). Lek wykazał się zadowalającą skutecznością i profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami GIST, u których uprzednio zastosowano imatynib i sunitynib. Należy podkreślić, że kryterium wyłączenia było wcześniejsze leczenie innymi lekami należącymi do inhibitorów VEGFR (za wyjątkiem sunitynibu). W związku z powyższym brak jest danych potwierdzających skuteczność regorafenibu w populacji pacjentów, u których stwierdzono oporność na inne inhibitory VEGFR. Jednakże w rozpatrywanym przypadku, przerwanie terapii sorafenibem wynikała z pojawienia się objawów toksyczności leczenia a nie opornością na leczenie. Ponadto, zgodnie z zaleceniami (PTOK 2019, ESMO 2018 i NCCN 2020) u pacjentów z nowotworem



GIST z progresją po wcześniejszych liniach leczenia imatynibem i sunitynibem należy zastosować regorafenib. W przypadku progresji podczas stosowania regorafenibu wytyczne NCCN sugerują między innymi zastosowanie sorafenibu. Eksperti kliniczni popierają rozpatrywany wniosek.

Bezpieczeństwo stosowania

Ogólny profil bezpieczeństwa regorafenibu opiera się na danych pochodzących od ponad 4 800 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych z w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 636 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, 132 pacjentów z nowotworami GIST i 374 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Najpoważniejsze działania niepożądane leku obejmowały ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotoki, perforację przewodu pokarmowego oraz zakażenia. Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących regorafenib to ból, zespół ręka-stop, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu a także nadciśnienie tętnicze i zakażenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Regorafenib był stosowany w warunkach kontrolowanego badania klinicznego w populacji pacjentów z rozpoznaniem GIST z opornością na sunitynib i imatynib (Demetri 2013). Lek jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu, a relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została uznana przez agencje rejestracyjne za pozytywną. Podobne zdanie mają ankietowani eksperci kliniczni.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 miesięcy terapii lekiem Stivarga wyniesie

██████████.

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

Eksperti kliniczni oszacowali wielkość populacji docelowej mieszczącą się w zakresie 10-200 osób rocznie. Koszty związane z finansowaniem przez 3 miesiące wnioskowanej technologii wskazanej populacji mogą wynosić

██████████

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

W rozpatrywanym przypadku brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

Podsumowanie

Podsumowując, biorąc pod uwagę, że regorafenib jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu nowotworów GIST u pacjentów z progresją po leczeniu imatynibem i sunitynibem oraz fakt, że sorafenib stosowano u pacjenta przez krótki okres a jego odstawienie nie było związane z jego nieskutecznością a

z objawami toksyczności Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne.

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.422.57.2020 „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST dwunastnicy (ICD-10 C17)”, data ukończenia: 8 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bayer AG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer AG. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 146/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

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

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną desmopressinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Uzasadnienie

Desmopresyna jest obecnie refundowana w w/w wskazaniu i populacji. Wniosek dotyczy skrócenia z 3 do 1 miesiąca czasu terapii wspomagającej i motywującej, przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną u chorych z populacji docelowej.

W poprzedniej Opinii RP 200/2017 opisano, iż „wyniki badań wskazują, że znaczną skuteczność postępowania wspomagającego i motywującego uzyskiwano w pierwszych tygodniach leczenia (największa redukcja mokrych nocy następuje w ciągu pierwszych 30 dni terapii)” oraz, że zdaniem polskich ekspertów w oparciu o własne doświadczenia „dla oceny skuteczności terapii motywującej i wspomagającej wystarczający jest 1 miesiąc obserwacji”.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych, opublikowanych po 1.01.2017 roku, badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących terapii MMN (monosymptomatycznego moczenia nocnego), opublikowanych od 2017 roku. W każdym z dokumentów Desmopresyna wskazana jest jako jedna z opcji leczenia, obok alarmu wybudzeniowego.

Desmopresyna po niepowodzeniu postępowania wspomagającego i motywującego lub behawioralnego jest zalecana w większości opisanych wytycznych. Część rekomendacji wskazuje, iż leczenie MMN nie jest konieczne



u dzieci w wieku poniżej 5 roku życia (ESPU 2020, NICE 2018, Walle 2017), natomiast w EAU/ESPU 2020, Brazylijskim i Tajwańskim konsensusie ekspertów opisano leczenie pacjentów od 6 roku życia.

Okres po którym jest zalecane włączenie leku określono w dokumentach PTU i PTFD 2017, ESPU 2020, EAU/ESPU 2020 na miesiąc (4 tygodnie).

We wszystkich dokumentach desmopresyna jest zalecana w formie doustnej, zazwyczaj zarówno w formie tabletki jak i liofilizatu podjęzykowego.

Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny								
Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg	30 szt.	05909990068548	150,85	158,39	174,81	174,81	30%	52,44
Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg	30 szt.	05909990068579	301,92	317,02	337,44	337,44	30%	101,23
Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg	30 szt.	05909990068494	75,46	79,23	91,65	87,41	30%	30,46

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; (Źródło: opracowanie nr: OT.4321.70.2019).

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 nr: OT.4321.70.2019 „Desmopresyna we wskazaniu: pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów pomiędzy 5-6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego”, data ukończenia: 10 czerwca 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 147/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Soliris (eculizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy
(ICD-10: D59.3)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Soliris (eculizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Mikroangiopatia zakrzepowa / zespół hemolityczno-mocznicowy (thrombotic microangiopathy, TMA) jest terminem histopatologicznym opisującym zróżnicowaną grupę chorób, które ujawniają się zmianami hematologicznymi w postaci niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości oraz uszkodzeniem narządowym o charakterze zmian zakrzepowych w różnych narządach. TMA występuje w dużej grupie chorób i może mieć różne podłoże patofizjologiczne. Zalicza się do nich wrodzoną i nabytą postać zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) związaną z brakiem lub niską aktywnością ADAMTS13, STEC-HUS, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) związany z zaburzeniami układu dopełniacza czy HUS wywołany rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami witaminy B12 lub mutacjami genów białek układu krzepnięcia. Każda z wymienionych wyżej chorób ma odmienną patofizjologię, która warunkuje jej odrębne leczenie. Zmiany o charakterze TMA obserwowane są ponadto u chorych z innymi infekcjami, u kobiet w ciąży lub w połogu, w chorobach autoimmunologicznych, w nadciśnieniu złośliwym, w nowotworach oraz jako powikłanie przeszczepienia narządu unaczynionego lub szpiku.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w MD Anderson Cancer Center, USA, którego celem była ocena skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu do konwencjonalnej terapii u pacjentów z zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym HSCT. W badaniu wzięło udział 20 pacjentów, u których



między sierpniem 2011 r. a wrześniem 2016 r. zdiagnozowano TA-TMA. Pacjentów podzielono na 2 grupy: 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy sierpniem 2011 a majem 2015 leczonych konwencjonalną terapią (leki immunosupresyjne, wymiana plazmy i / lub inne środki wspomagające) i 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy styczniem 2013 a wrześniem 2016 leczonych ekulizumabem. Żaden z pacjentów w grupie stosującej konwencjonalną terapię nie uzyskał odpowiedzi hematologicznej lub całkowitej. W grupie pacjentów leczonych ekulizumabu siedmiu pacjentów uzyskało odpowiedź hematologiczną, jeden pacjent osiągnął całkowitą odpowiedź.

Bezpieczeństwo stosowania

Leczenie ekulizumabem było dobrze tolerowane, z wyjątkiem pojedynczych przypadków ciężkiej wysypki skórnej, która wymagała odstawienia leku.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ podano koszt 1 cyklu terapii ekulizumabem i pozostaje [REDAKTOWANE] na podstawie Obwieszczenia MZ.

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

Nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

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

Jako technologię alternatywną, na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych uznano lenwatynib (produkt Lenvima). Nie odnaleziono danych dotyczących ceny produktu leczniczego Lenvima na rynku polskim.

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 nr: OT.422.55.2020 „Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3)”, data ukończenia: 10.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Alexion Europe SAS.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS 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: Alexion Europe SAS.