



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.36.2020.MKZ

Protokół nr 34/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 24 sierpnia 2020 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 11:11

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

1. Anna Gręziak
2. Dariusz Jarnutowski
3. Barbara Jaworska-Łuczak
4. Dorota Kilańska
5. Adam Maciejczyk
6. Michał Myśliwiec
7. Rafał Niżankowski – prowadził posiedzenie
8. Rafał Suwiński
9. Piotr Szymański
10. Artur Zaczyński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Erbitux (cetuximabum) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 –C20)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lonsurf (trifluridine/tripiracyl) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD10: C20) w ramach V linii leczenia systemowego.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:
 - Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z atezolizumabem,
 - Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56).
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu:



chłoniak niezziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem.

7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67).

8. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w stosunku do leku Opdivo. Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu) podjęła decyzję o wyłączeniu go z udziału w pracach Rady w zakresie pkt 7 proponowanego porządku obrad.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji streścił raport dla leku Erbitux (wniosek refundacyjny) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dalszej kolejności Rada wysłuchiwała dopuszczonego do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”,) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Lonsurf (RDTL) we wskazaniu dot. raka jelita grubego, a propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

Głos zabrał Rafał Suwiński, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu dla leków Abraxane oraz Tecentriq (RDTL) w raku piersi.

We wstępnej dyskusji uczestniczyli: Anna Gręziak, Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński, Michał Myśliwiec, Adam Maciejczyk oraz Piotr Szymański.

Propozycję opinii Rady dla leku Abraxane przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak, a dla leku Tecentriq Dorota Kilańska.

W dalszej kolejności Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z atezolizumabem (załącznik nr 3 do protokołu),

Po sformułowaniu finalnej wersji opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z nab -paklitakselem, w czym uczestniczyli: Rafał Suwiński, Rafał Niżankowski, Dorota Kilańska, Barbara Jaworska-Łuczak oraz Michał Myśliwiec, Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji streścił raport dla leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika, a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji głos zabrali: Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński oraz Rafał Niżankowski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Revlimid (RDTL) we wskazaniu: chłoniak niezwojnowy guzowaty (grudkowy) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem, a propozycję opinii Rady przedstawił Piotr Szymański.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Opdivo (RDTL) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego, a propozycję opinii Rady przedstawił Dariusz Jarnutowski.

Po sformułowaniu końcowej wersji opinii, w czym uczestniczyli: Rafał Suwiński, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec oraz Dariusz Jarnutowski, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Rafał Suwiński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 8. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:58.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 59/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku
w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab) w ramach programu
lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego
(ICD-10: C18–C20)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909990035922,*
- *Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 100 ml, kod EAN: 05909990035946,*

w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy, wg klasyfikacji ICD-10: C18–C20. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego przekracza 17 tys. nowych zachorowań rocznie, przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet. Leczenie nieoperacyjnego raka jelita grubego opiera się na chemioterapii w ewentualnym skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi.

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. W ocenianym wniosku cetuksymab ma być stosowany w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10



C18-C20)”. Obecnie produkty lecznicze Erbitux są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” (w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z FOLFIRI oraz w trzeciej linii leczenia) oraz w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”. Tym samym przedmiotowy wniosek poszerza panel schematów terapeutycznych dostępnych dla pacjentów w I linii o kombinację z FOLFOX.

W ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w pierwszej linii leczenia refundowane są również panitumumab i bewacyzumab. Populacje włączane do I linii leczenia w ramach programu lekowego nieznacznie różnią się w zależności od substancji czynnej. Wszystkie terapie przeznaczone są dla chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania), u których nie wykrywa się przerzutów do mózgu. W każdym przypadku wymagany jest brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby przerzutowej, a w przypadku bewacyzumabu wymagane jest dodatkowo, aby chorzy byli poddani uprzednio chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną. Najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej dla cetuksymabu jest populacja dla panitumumabu – w przypadku obu substancji czynnych wymagane jest potwierdzenie braku mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz mutacji BRAF V600E.

Poddane ocenie Rady zmiany w zapisach programu lekowego zostały uwspólniane dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem cetuksymabu – niezależnie od wybranego skojarzenia (FOLFOX czy FOLFIRI).

, wobec czego populacja kwalifikowana do programu nie ulegnie rozszerzeniu

Dowody naukowe

Jako alternatywę dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wybrano terapię skojarzoną: panitumumab z chemioterapią w schemacie FOLFOX. Taki wybór jest zgodny z praktyką kliniczną i aktualnym stanem refundacji w Polsce, ponieważ schemat ten jest finansowany w ramach programu lekowego B.4.

Dodatkowo porównano ocenianą technologię ze schematem CET+FOLFIRI, który również jest zalecany w wytycznych i finansowany ze środków publicznych.

Wyniki porównania pośredniego CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wskazują na porównywalną skuteczność interwencji w zakresie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo przedstawiono wyniki dwóch badań randomizowanych (CECOG i CELIM) bezpośrednio porównujących schemat CET+FOLFOX ze schematem CET+FOLFIRI, który w analizowanej sytuacji stanowi komparator dodatkowy. W zakresie skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

Wyniki porównania pośredniego CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wskazują na istotne statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji dotyczące: neutropenii ≥ 3 stopnia (na niekorzyść ocenianej interwencji) oraz zmęczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia i zapalenia błony śluzowej ≥ 3 stopniu nasilenia (na korzyść ocenianej interwencji). Wyniki badań CECOG i CELIM w zakresie bezpieczeństwa wykazały istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji dot. jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia oraz neutropenii.

Należy zaznaczyć, że analizowane punkty końcowe, tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby i odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa, są adekwatne dla ocenianego problemu zdrowotnego, jednak nie są wystarczające. Nie oceniano jakości życia pacjentów, która jest istotna w kontekście intensywnego leczenia przeciwnowotworowego.

Proponowany schemat leczenia jest zgodny z polskimi (PTOK) i międzynarodowymi (m.in. ESMO, NCCN) rekomendacjami i wytycznymi.

Problem ekonomiczny

W wariancie z uwzględnieniem RSS dla cetuksymabu całkowite koszty porównywanych interwencji u jednego pacjenta oszacowano na odpowiednio [redacted] (CET+FOLFOX) i 84,6 tys. zł (PAN+FOLFOX). Łącznie koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu CET+FOLFOX oszacowano na 860,64 zł, zaś w ramieniu PAN+FOLFOX na 668,30 zł.

Oszczędności dla płatnika publicznego związane z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla cetuksymabu w pierwszym roku analizowanego horyzontu czasowego wyniosą [redacted], w drugim [redacted], zaś w trzecim [redacted].

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie z uwzględnieniem RSS wskazują na oszczędności dla płatnika publicznego związane z podjęciem decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych cetuksymabu (Erbix).

Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych i 3 rekomendacje negatywne dot. refundacji cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX w I linii terapii. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną w zakresie OS i PFS. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna proponowanego schematu leczenia oraz efektywność ekonomiczna zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.17.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leków Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: »Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)«”. Data ukończenia: 12.08.2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merck Sp. z o. o.

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

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

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 198/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lonsurf (trifluridine/tripiracyl) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C20) w ramach V linii leczenia systemowego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lonsurf (trifluridine/tripiracyl), tabletki 20 + 8,19 mg w opakowaniu, we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C20) w ramach V linii leczenia systemowego.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy terapii pacjenta z zaawansowaną postacią raka jelita grubego, u którego zastosowano wszystkie dostępne refundowane terapie i schematy leczenia, a obecnie istnieje potrzeba oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Lonsurf (trifluridine/tripiracyl), tabletki 20 + 8,19 mg w opakowaniu, w ramach V linii leczenia systemowego.

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w szerszym wskazaniu [Triflurydyna/Typiracyl w leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)] w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali wtedy finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 102/2017, RPA 61/2017].

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki dostępnej metaanalizy wskazują na istotne statystycznie wyniki na korzyść omawianej terapii względem placebo w zakresie OS i PFS. W przeglądzie przeprowadzono także analizę wyników OS w subpopulacjach pacjentów w zależności od występowania mutacji KRAS, czasu od wystąpienia przerzutów oraz liczby przerzutów. W większości z ocenianych subpopulacji pacjentów odnotowano IS różnicę na korzyść omawianej terapii (poza populacją pacjentów z przerzutami wykrytymi < 18 miesięcy). Brak danych szczegółowych odnośnie profilu nowotworu w omawianym wniosku.

Bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie przeprowadzono metaanalizę wyników dot. bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych trzeciego i więcej stopnia. Wyniki wskazują



na istotne różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii względem placebo dla większości analizowanych zdarzeń.

W zakresie porównania omawianej terapii z regorafenibem odnalezione przeglądy systematyczne wskazują na porównywalną skuteczność ocenianych interwencji. W zakresie bezpieczeństwa, w publikacjach wskazuje się na znacznie bardziej korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność triflurydyna/typiracylu we wskazaniu rejestracyjnym. Wydłużenie przeżycia całkowitego w związku z zastosowaniem ocenianej terapii w porównaniu z różnymi alternatywami jest klinicznie istotne. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Lek [REDAKT] niż alternatywna technologia leczenia regorafenibem.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3 cykli leczenia za pomocą produktu leczniczego Lonsurf wynosi: [REDAKT] zł.

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Stivarga zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (160 mg na dobę przez 3 tygodnie + tydzień przerwy) w trakcie 3 cykli terapii zostałyby wykorzystane 3 opakowania po 84 tabletki, w związku z czym koszt brutto terapii wyniósłby w przypadku uwzględnienia podanego RSS [REDAKT] zł, oraz [REDAKT] zł bez RSS.

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

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 3 miesiące u 400 pacjentów wyniesie [REDAKT] PLN brutto, u 500 pacjentów [REDAKT] PLN brutto.

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

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi w ostatniej linii leczenia nowotworu jelita grubego, po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych terapii, zalecane jest stosowanie triflurydyny/typiracylu oraz ewentualnie regorafenibu, którego stosowanie niesie jednak za sobą ryzyko działań niepożądanych u znacznej części chorych. Regorafenib nie jest obecnie w Polsce refundowany w ocenianej populacji pacjentów i jest [REDAKT] od omawianej interwencji.

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 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.94.2020 „Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20)”. Data ukończenia: 19.08.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Servier Polska sp. z o.o., Bayer Pharma AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Servier Polska sp. z o.o., Bayer Pharma 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: (Servier Polska sp. z o.o., Bayer Pharma AG).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 199/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8)
w ramach terapii skojarzonej z atezolizumabem

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Abraxane (nab-paklitaksel), proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, fiolka á 100 mg, we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z atezolizumabem.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Kod C50.8 wskazuje na zmianę przekraczającą granice sutka.

Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (5 975 zgonów w 2014 r.; 14% ogółu zgonów z powodu nowotworów; standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000).

Termin raka potrójnie ujemnego (TNBC, ang. triple-negative breast cancer) określa podtyp raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego — oraz nadekspresji HER-2 i w około 80% pokrywa się z typem bazalnym wg klasyfikacji molekularnej. TNBC odsetkowo stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi, częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. Występuje w 57% przypadków raka piersi stwierdzanych u nosicielek mutacji BRCA1.

Wnioskowany Pacjent ma rozsiewy do kości i węzłów chłonnych i otrzymał leczenie dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid), paklitakselem, kwasem zoledronowym oraz karboplatyną.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem pracy Adams 2018 było przedstawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa, tolerancji i wstępnej aktywności klinicznej atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w potrójnie ujemnym raku piersi z przerzutami. Do oceny włączono 33 kobiety z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV lub lokalnie nawracającym, poddanych od 0 do 2 linii wcześniejszej chemioterapii związanej z rozsiewem choroby, w ogólnym stanie 0-1 wg ECOG. Pacjenci byli wykluczani, jeśli przeszli wcześniej więcej niż 2 ogólnoustrojowe schematy cytotoksyczne z powodu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego TNBC, otrzymali taksany w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub mieli nieleczone lub aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Uczestnicy otrzymywali infuzję dożylną atezolizumabu w dawce 800 mg co 2 tygodnie (dni 1 i 15) w połączeniu z nab-paklitakselem 125 mg/m² co tydzień (w dniach 1, 8 i 15 każdego cyklu, 3 tygodnie leczenia, 1 tydzień przerwy) do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Nab-paklitaksel podawano przez co najmniej 4 cykle, w przypadku braku progresji choroby lub nieakceptowalnych skutków toksycznych. Nab-paklitaksel można było odstawić niezależnie od atezolizumabu, a atezolizumab (z lub bez nab-paklitakselu) można było kontynuować, gdy pacjenci odczuwali korzyści kliniczne w ocenie badacza.

Medianę przeżycia wolnego od progresji PFS oszacowano na 5,5 miesiąca, natomiast medianę przeżycia całkowitego OS na 14,7 miesiąca.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 39,4% (95% CI:22,9-57,9), przy 1 odpowiedzi całkowitej (CR) i 12 odpowiedziach częściowych (PR). Medianę czasu trwania odpowiedzi (DOR) oszacowano na 9,1 miesiący (zakres: 2,9-20,9). Sześciu pacjentów było leczonych po progresji RECIST (4 samym atezolizumabem i 2 leczeniem skojarzonym).

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Abraxane należą: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, limfopenia, mielosupresja, jadłowstręt, neuropatia obwodowa, neuropatia, niedoczulica, parestezja, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, łysienie, wysypka, ból stawów, ból mięśniowy, zmęczenie, osłabienie, gorączka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie nie jest wskazaniem zarejestrowanym przez EMA i stosowanie Abraxane będzie wiązało się z użyciem off-label. W związku z brakiem rejestracji w ocenianym wskazaniu, brak jest jednoznacznych danych odnośnie stosunku korzyści do ryzyka ich stosowania.

Konkurencyjność cenowa

Zgonie ze zleceniem MZ koszt 3 miesięcy terapii Abraxane dla jednego pacjenta to około ██████████ zł brutto.

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

Brak jest danych pozwalających precyzyjnie określić liczebność populacji z TNBC w stadium rozsiałym, leczonych wcześniej nieskutecznie chemioterapią. W związku z tym, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów (druga i kolejne linie TNBC), 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

Rekomendacje wskazują na możliwość stosowania erybuliny, jednak znajduje się ona w tym samym miejscu schematu leczenia co wykorzystana już w rozpatrywanym przypadku karboplatyna. U chorych na zaawansowanego TNBC związanego z germinálną mutacją BRCA leczonych uprzednio antracyklinami z lub bez taksoidów w ramach terapii adiuwantowej zasadne może być zastosowanie inhibitora PARP (olaparybu lub talazoparybu), jednakże ze względu na brak informacji o mutacji BRCA ww. technologii nie można uznać za komparatory w rozważanej sytuacji.

Uwaga Rady:

Abraxane jest proponowany przez Wnioskodawcę do stosowania łącznie z drugim lekiem. W tej sytuacji Rada stoi na stanowisku, iż powinna otrzymać do oceny jedną technologię leczenia, obejmującą łącznie oba te leki, a nie dwa oddzielne zlecenia, na dwie niezależne oceny.

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 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.85.2020 „Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaxel) we wskazaniu: rak piersi trójjemny (ICD-10: C50.8)”. Data ukończenia: 19.08.2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Celgene Europe B.V) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Celgene Europe B.V).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 200/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8)
w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 1200 mg/20ml, we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.8) w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.

Uzasadnienie

Dotychczasowe leczenie obejmowało: 4 x dose-dense AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) + 12 x paklitaksel; leczenie operacyjne w listopadzie 2019 r.; rozsiew do kości i węzłów chłonnych w maju 2020 r.; leczenie kwasem zoledronowym oraz karboplatyną w maju 2020 r.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według PTOK 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (17 379 zachorowań w 2014 r.; 22% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet; standaryzowany współczynnik zachorowalności 51,6/100 000). Szczyt zachorowań przypada na 55-69 rok życia. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (5 975 zgonów w 2014 r.; 14% ogółu zgonów z powodu nowotworów; standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000).

5-letnie względne wskaźniki przeżycia oszacowane na podstawie pacjentek z diagnozą potrójnie negatywnego raka piersi w latach 2010-2015 wahają się w przedziale 11-91% w zależności od fazy zaawansowania, gdzie 11% dotyczy nowotworu rozlanego, co ma miejsce w tym przypadku.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wyszczególnia terapii wnioskowanej (atezolizumab+nab-paklitaksel). Zgodnie z dokumentem EMA 2019, pacjenci, u których zdiagnozowano mTNBC, mają bardzo złe rokowania i od dziesięcioleci



nie nastąpił znaczący postęp w terapii tej choroby, dlatego standardem leczenia jest nadal chemioterapia w monoterapii.

W badaniu Adams 2018 udowodniono, że mediana PFS była liczbowo dłuższa u pacjentów 1L vs 2L+ (8,6 vs 5,1 miesiąca) oraz u pacjentów z PD-L1-dodatnich v PD-L1-ujemnych (6,9 vs 5,1 miesiąca). Podobnie mediana OS była liczbowo dłuższa w grupie 1L vs 2L+ (24,2 vs 12,4miesiący) i u pacjentów z PD-L1-dodatnim vs PD-L1 – ujemnym (21,9 vs 11,4 miesiąca). Odsetki 1- i 2-letniego OS dla pacjentów 1L wynosiły odpowiednio 69,2% i 61,5% w porównaniu z 50,0% i 27,8% dla pacjentów 2L+.

Bezpieczeństwo stosowania

Terapia Tecentriq (w leczeniu skojarzonym) niesie liczne działania niepożądane. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej uważa się za ogólnie akceptowalny w warunkach leczenia paliatywnego.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie oceniano.

Konkurencyjność cenowa

Potencjalny komparator erybulina nie jest aktualnie refundowana w Polsce, jednak znajduje się ona w tym samym miejscu schematu leczenia co wykorzystana już w rozpatrywanym przypadku karboplatyna.

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

Koszty 3 miesięcy terapii skojarzeniem leków Tecentriq + Abraxane dla jednego pacjenta to około [REDACTED], a koszt rocznej terapii to około [REDACTED].

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

U chorych na zaawansowanego TNBC związanego z mutacją BRCA (germinalną) leczonych uprzednio antracyklinami z lub bez taksoidów w ramach terapii adiuwantowej zasadne może być zastosowanie inhibitora PARP (olaparybu lub talazoparybu), jednakże ze względu na brak informacji o mutacji BRCA ww. technologii nie można uznać za komparatory w rozważanej sytuacji.

Zgodnie z rekomendacjami PTOK i ESMO w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat. Zgodnie z dokumentem EMA 2019, pacjenci, u których zdiagnozowano mTNBC, mają bardzo złe rokowania i od dziesięcioleci nie nastąpił znaczący postęp w terapii tej choroby, dlatego standardem leczenia jest nadal chemioterapia w monoterapii.

Uwaga Rady:

Tecentriq jest proponowany przez Wnioskodawcę do stosowania łącznie z drugim lekiem. W tej sytuacji Rada stoi na stanowisku, iż powinna otrzymać do oceny jedną technologię leczenia, obejmującą łącznie oba te leki, a nie dwa oddzielne zlecenia, na dwie niezależne oceny.

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 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.85.2020 „Tecentriq (atezolizumab) i Abraxane (nab-paklitaxel) we wskazaniu: rak piersi trójjęmny (ICD-10: C50.8)”. Data ukończenia: 19.08.2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 201/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zejula (niraparib), kapsułki twarde á 100 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56), pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-1, z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną. Ponadto, stężenia CA-125 u chorych kwalifikowanych do leczenia niraparibem powinny być prawidłowe (bądź zmniejszone o > 90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną; zmiany resztkowe powinny być mierzalne, a ich średnica nie przekraczać 2 cm.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy chorej na niskozróżnicowanego raka jajnika w IV stopniu zaawansowania, u której przed zabiegiem operacyjnym stosowano chemioterapię indukcyjną, następnie chora przebyła 3 linie chemioterapii z zastosowaniem schematu Taxol/CBDCA. Uzyskano częściową odpowiedź na leczenie. U chorej nie stwierdza się mutacji w genie BRCA. Zdaniem ekspertów, rak jajnika w tym zaawansowaniu to choroba, której nie można wyleczyć, aczkolwiek można uzyskać długotrwałą remisję. Po ponownej chemioterapii następują nawroty, skraca się okres remisji i z czasem może dojść do wytworzenia oporności na stosowaną chemioterapię. Jest to przyczyną pogorszenia stanu chorych, a w konsekwencji zgonu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczna stosowania niraparibu u chorych z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika oceniano w badaniu ENGOT-OV16/NOVA. Kryteria włączenia obejmowały, między innymi,



dobry stan sprawności ogólnej chorych (WHO 0-1). Ponadto, zmiany resztkowe powinny być mierzalne, a ich średnica nie przekraczać 2 cm. Stężenia CA-125 u chorych kwalifikowanych do leczenia niraparibem w ramach badania ENGOT-OV16/NOVA powinny być prawidłowe (bądź zmniejszenie stężenia CA-125 o > 90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną. Wykazano znaczną korzyść w zakresie PFS u pacjentów leczonych inhibitorami PARP w porównaniu z ramieniem kontrolnym: niraparib vs placebo, w tym w kohorcie bez mutacji BRCA (HR=0.45, p< 0,0001). Pacjentki w grupie leczonej niraparibem nie zgłaszały różnic pod względem parametrów oceny jakości życia w porównaniu z pacjentkami z grupy otrzymującej placebo.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL Zejula do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych niraparibu należą: zakażenie układu moczowego, małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, kołatania serca, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, zapalenie nosa i gardła, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, bóle pleców, bóle stawów, uczucie pieczenia, osłabienie. Ponadto, do działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Konkurencyjność cenowa

Na podstawie wytycznych klinicznych uznano, w analizie AOTMiT, że alternatywną technologią dla niraparibu jest rukaparyb. Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Zejula (niraparib) wynosi: ██████████ PLN, natomiast koszt 3 miesięcy terapii technologią alternatywną, tj. rukaparybem jest wyższy i wynosi 194,16 tys. PLN.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Tym samym nie oszacowano wpływu finansowania niraparibu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

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

Dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną może stanowić rukaparyb. Lek ten nie jest finansowany w Polsce. Nie dokonywano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rukaparybu i niraparibu. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie tych leków w podobnych wskazaniach. W publikacji Staropoli 2018 wykazano różnice w profilu bezpieczeństwa poszczególnych PARP: toksyczność hematologiczna była istotnie związana ze stosowaniem niraparibu, natomiast ból brzucha związany był ze stosowaniem rukaparybu.

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 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.87.2020 „Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56)”. Data ukończenia: 19 sierpnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców GlaxoSmithKline (Ireland) Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GlaxoSmithKline (Ireland) 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: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 202/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde á 10 mg, we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Chłoniak grudkowy jest drugim pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkinowskim. Grupą źle rokującą są chorzy oporni na immunoterapię pierwszej linii oraz pacjenci z wczesną wznową chłoniaka grudkowego. Rokowanie w tej grupie chorych jest niepomyślne (mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 3 lat).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dobrej jakości dowody naukowe w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych II i III fazy wskazują na prawdopodobną skuteczność lenalidomidu w terapii skojarzonej z rituksymabem, we wnioskowanym wskazaniu. Jest to jednocześnie wskazanie zarejestrowane.

Bezpieczeństwo stosowania

Poważne działania niepożądane występują stosunkowo często. Należą do nich między innymi: reakcja typu „tumour flare”, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia i limfopenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wydaje się pozytywna i w taki sposób została oceniona przez EMA na etapie rejestracji leku.



Konkurencyjność cenowa

Koszt 3-miesięcznej terapii lenalidomidem jest wysoki. Oszacowanie kosztów terapii komparatorem - produktem leczniczym zawierającym ibrytumomab tiuksetanu, nie było możliwe, z uwagi na brak dostępnej informacji.

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

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby 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

Po wykluczeniu schematów leczenia oraz grup leków, które pacjent wcześniej otrzymywał, jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej można wskazać: radioimmunoterapię/ibrytumomab tiuksetan oraz tazemetostat. Aktualnie żaden produkt leczniczy zawierający ibrytumomab tiuksetanu, lek o potwierdzonej badaniami klinicznymi skuteczności stosowania, nie jest refundowany w Polsce. Dostępność Tazemetostatu jest bardzo ograniczona.

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 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.86.2020 „Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem”. Data ukończenia: 19 sierpnia 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 203/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza
moczowego (ICD-10: C67)**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml oraz fiolka á 40 mg/4ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Opdivo (nivolumab) u pacjentki, u której w marcu 2016 r. rozpoznano w badaniu histopatologicznym raka urotelialnego pęcherza moczowego wysokiego stopnia, z cechami różnicowania gruczołowego, z zaawansowaniem pT3b, co oznacza obecność raka o morfologii niebrodawczakowatej o wysokim stopniu złośliwości, naciekającego tkanki okołopęcherzowe.

U pacjentki w dniu 17.03.2016 r. przeprowadzono cystektomię z usunięciem macicy i przydatków, nadłonowym odprowadzeniem moczu sp. Brockera, z zespoleniem moczowodów sp. Wallace i appendektomią. Potwierdzono obecność zmian przerzutowych w płucach, podejrzeniem przerzutów do kości.

Pacjentka w dniu 05.12.2017 r. została poddana operacji klinowego wycięcia guza płata dolnego płuca prawego z histopatologicznym rozpoznaniem przerzutu raka pęcherza moczowego.

Zastosowaną chemioterapię wg schematu cisplatyna + gemcytabina z progresją zmian przerzutowych w płucach – zakończono z powodu wystąpienia powikłań w postaci pancytopenii, następnie do dnia 18.02.2020 r. zastosowano 3 podania terapii niwolumabem z dobrą tolerancją leczenia, finansowanych z własnych środków pacjentki – nie kontynuowana, z uwagi na brak środków finansowych.



Obecnie pacjentka jest w stanie ogólnym dobrym (zgodnie z klasyfikacją WHO-1).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów zostały przeanalizowane na podstawie dwóch opracowań wtórnych: przeglądów systematycznych z metaanalizą Tafuri 2020 i Zhang 2020. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie stosującej niwolumab wynosiła od 8,7 do 9,7 miesiąca, w grupie stosującej pembrolizumab od 10,3 do 13,0 miesięcy oraz w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9 miesiąca. W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji): 2,0-2,8; 2,0-2,1; 2,1-2,7 miesiąca. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) w poszczególnych grupach interwencyjnych wynosił: 19,6-24,4% (niwolumab), 21,1-26,0% (pembrolizumab) oraz 13,4-26,2% (atezolizumab).

Metaanaliza Zhang 2020 obejmowała wyniki dotyczące: wskaźnika całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) zawarte w 13 badaniach, rocznego przeżycia całkowitego (OS) raportowanego przez 8 badań, rocznego przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie 5 badań, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. i 4. stopnia (3-4 TRAE). W metaanalizie Zhang 2020 wykazano, że średni wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) przeciwciałami monoklonalnymi anty PD-1/PD-L1 zaawansowanego raka urotelialnego wynosi 20%, roczne przeżycie (OS) pacjentów wynosi 50% oraz że w ciągu roku 17% pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1 pozostaje wolnych od progresji (PFS) raka urotelialnego. Dla punktu końcowego, jakim jest ORR autorzy opracowania przeprowadzili również analizę w podgrupach, ze względu na zastosowaną interwencję, łączone wyniki dla niwolumabu (2 badania), pembrolizumabu (3 badania) i atezolizumabu (5 badań). Średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie niwolumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 21%.

Metaanaliza Tafuri 2020 obejmowała łączone wyniki 10 badań dotyczących wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz raportowany w 9 badaniach odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) dla pacjentów poddawanych immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej lub późniejszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego. W metaanalizie Tafuri 2020 średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 18%, natomiast średni odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w drugiej

i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 4%.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej niwolumabu w analizowanym problemie decyzyjnym.

Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały w grupie niwolumabu u 59,0-64,5% badanych, w grupie pembrolizumabu u 60,6-61,9% badanych oraz u 45,8-69,4% stosujących atezolizumab.

W metaanalizie Zhang 2020 po identyfikacji i wyłączeniu badań generujących niejednorodność metaanalizy łączony wynik występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosił 0,65 (95% CI: 0,63; 0,67; interpretacja: w trakcie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1, średnio u 65% pacjentów występują zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, wykazano istotną jednorodność wyników), natomiast wyniki dla TRAE 3-4 stopnia przeprowadzono w podgrupach stosujących różne interwencje: niwolumab, pembrolizumab oraz atezolizumab, które wyniosły odpowiednio: 0,19 (95% CI: 0,15; 0,23; interpretacja: w trakcie leczenia niwolumabem średnio u 19% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4., wykazano istotną, wysoką jednorodność wyników), 0,15 (95% CI: 0,13; 0,18; interpretacja: w trakcie leczenia pembrolizumabem średnio u 15% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4., wykazano istotną, wysoką jednorodność wyników) oraz 0,11 (95% CI: 0,06; 0,15; interpretacja: w trakcie leczenia atezolizumabem średnio u 11% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4., wykazano istotną, nieakceptowalną niejednorodność wyników).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Opdivo (nivolumab) w raku urotelialnym została oceniona przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków na etapie rozszerzania wskazań rejestracyjnych leku. W raporcie przygotowanym przez CHMP nie odniesiono się do konkretnych umiejscowień nowotworu, a jedynie do typu histologicznego nowotworu - urotelialny.

Zdaniem CHMP, relacja korzyści do ryzyka stosowania niwolumabu w monoterapii w terapii lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (96 599,52 zł).

Alternatywnymi technologiami w stosunku do ocenianej są Keytruda (pembrolizumab) oraz Tecentriq (atezolizumab).

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (200 mg podawane dożylnie co 3 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 10 fiolek, w związku z czym, koszt terapii wyniósłby 168 995,30 zł.

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (840 mg co 2 tygodnie lub 1 680 mg co 4 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 4,9 / 5,6 fiolek, w związku z czym koszt terapii wyniósłby 106 574,90 / 121 799,89 zł.

W przypadku obu komparatorów koszt 3-miesięcznej terapii jest wyższy od wnioskowanej terapii lekiem Opdivo (nivolumab).

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

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 300 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (28 979 856 zł brutto wg Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.).

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

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

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

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi alternatywami dla terapii niwolumabem w analizowanym wskazaniu mogą być: pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab. Żadna z wymienionych substancji czynnych nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) i awelumab (produkt leczniczy Bavencio) nie są zarejestrowane w Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu,

w związku z czym te substancje lecznicze zostały wykluczone z procesu wyboru komparatora.

Wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą Tafuri 2020 i Zhang 2020 wskazują na podobną efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów (pembrolizumab, atezolizumab).

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 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.83.2020 „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67)”.
Data ukończenia: 20.08.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.