



**Rada Przejrzystości**  
działająca przy  
**Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

BP.401.2.2021.LA

**Protokół nr 3/2021**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 18 stycznia 2021 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

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

1. Anna Gręziak
2. Maciej Karaszewski
3. Adam Maciejczyk
4. Michał Myśliwiec
5. Rafał Niżankowski
6. Jakub Pawlikowski
7. Tomasz Romańczyk
8. Rafał Suwiński
9. Janusz Szyndler

Nieobecni członkowie Rady:

1. Barbara Jaworska-Łuczak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanzacją genu ALK (ICD-10: C49.9).



6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuximab) we wskazaniu: rak esicy (ICD-10: C18.8) – leczenie skojarzone z enkorafenbem.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu: rak esicy (ICD-10: C18.8) – leczenie skojarzone z cetuximabem.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuximab) we wskazaniu: rak wstępniczy CS IV (ICD-10: C18.2) – leczenie skojarzone z enkorafenbem.
9. Przygotowanie opinii w sprawie oceny dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia do krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej, nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna.
10. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie leku Xalkori, w związku z czym podczas głosowania nad pkt. 5 porządku obrad jego głos liczony będzie jako wstrzymujący. Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w zakresie leku Keytruda, w związku z czym podczas głosowania nad pkt. 4 porządku obrad jego głos liczony będzie jako wstrzymujący. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie zatwierdziła proponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji omówił zmiany proponowane w programie lekowym dot. leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, a propozycję opinii przedstawił Rafał Niżankowski.

Wobec braku uwag do propozycji opinii Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 0 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3. i ad 4.** Analityk Agencji zaprezentował informacje o lekach Halaven i Keytruda (RDTL) w ramach terapii skojarzonej we wskazaniu: mięsak wątroby.

Ad 3. W dyskusji Rady uczestniczyli: Tomasz Romańczyk, Rafał Suwiński, Adam Maciejczyk, Rafał Niżankowski oraz Michał Myśliwiec. Propozycję opinii przedstawił Tomasz Romańczyk.

Prowadzący zarządził głosowanie dotyczące leku Halaven, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Propozycję opinii przedstawił Maciej Karaszewski. W dyskusji Rady uczestniczyli: Rafał Suwiński, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec oraz Maciej Karaszewski.

Prowadzący zarządził głosowanie dotyczące leku Keytruda, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” oraz 1 wstrzymującym się (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Analityk Agencji omówił wnioski dot. leku Xalkori (RDTL) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanzacją genu ALK, a propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk.

Wobec braku uwag do propozycji opinii Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6. i ad 7.** Analityk Agencji przedstawił dane dot. leków Erbitux i Braftovi (RDTL) w ramach terapii skojarzonej we wskazaniu: rak esicy, a propozycję opinii dla leku Erbitux przedstawił Jakub Pawlikowski; z uwagi na stosowanie ww. leków w terapii skojarzonej, Prowadzący poprosił o przygotowanie treści opinii dla leku Braftovi analogicznie do Xalkori.

Prowadzący zarządził głosowania, w wyniku których:

ad 6. - Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu),

ad 7. - Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

**Ad 8.** Analitik Agencji omówił wniosek dot. leku Erbitux (RDTL) we wskazaniu: rak wstępniczy CS IV, a propozycję opinii przedstawił Rafał Suwiński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

**Ad 9.** Analitik Agencji omówił wniosek dot. finansowania koncentratów czynników krzepnięcia do krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej, nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna, a propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji Rady głos zabrali: Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec,

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

**Ad 10.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:27.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 12/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku

w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0).*

#### Uzasadnienie

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

*Zmiany chorobowe tętnic płucnych, niezależnie od etiologii, prowadzą do zwiększenia oporu dla przepływu krwi. Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej jest mechanizmem kompensacyjnym pozwalającym na utrzymanie przepływu płucnego. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ścian. Szybsze narastanie oporu płucnego i starszy wiek chorego sprzyjają powstawaniu rozstrzeni prawej komory i pojawieniu się niekorzystnego hemodynamicznie zjawiska czynnościowej niedomykalności zastawki trójdziennej, powodującej rozwój prawokomorowej niewydolności serca. Prowadzi ona do wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego i objawów zastoju żylnego.*

##### Proponowane zmiany w programie i ich ocena

*I. Możliwość zamiany sildenafilu na riociguat - wytyczne nie odnoszą się do tej kwestii. Rekomendacje nie wymieniają także wprost terapii skojarzonych z riociguatem, które będą dostępne w programie w przypadku wprowadzenia tej zmiany. Natomiast ogólnie wytyczne dopuszczają możliwość skojarzenia leków różnych klas, w celu uzyskania efektywności leczenia. Zgodnie z wytycznymi, dopuszczalne jest dodanie riociguatu do leków innej klasy: do bosentanu (według ESC/ERS 2015) oraz ogólnie do ERA (bosentan, ambrisentan) lub wziewnych prostanoidów (według ACCP 2019).*

*II. Możliwość stosowania macytentanu w terapii skojarzonej dwu- lub trzylekowej (+sildenafil/riociguat i/lub iloprost/treprostynil/epoprostenol) – wytyczne ESC/ERS 2015 oraz ACCP 2019 dopuszczają w ramach terapii*



sekwencyjnej skojarzenie leków z różnych klas, w tym ERA i/lub PDE-5i z prostanoidami.

III. *Możliwość dodania seleksypagu do terapii bosentan + riociguat – wytyczne ESC/ERS 2015 nie wskazują wprost na możliwość zastosowania takiego schematu leczenia. Zgodnie z tymi wytycznymi, zalecane jest skojarzenie seleksypagu z ERA i/lub PDE-5i. Wskazuje się jednak na możliwość zastosowania innych niż wymienione wprost, kombinacji dwulekowych i trójlekowych. Z kolei ACCP 2019 nie wydało rekomendacji odnośnie seleksypagu, ze względu na niewystarczające dowody na korzyść kliniczną.*

#### Populacja

*Należy podkreślić, że zaproponowane zmiany nie rozszerzają populacji objętej programem lekowym B.31 ani nie dodają nowych substancji czynnych do stosowanych schematów, zmiany wprowadzają nowe schematy, jednak w ramach substancji aktualnie refundowanych w programie lekowym B.31.*

#### Wpływ na wydatki publiczne

*Dane dotyczące lat 2017 i 2018, odnoszące się do liczby pacjentów, wydatków płatnika i kosztów na jednego pacjenta należy interpretować z dużą ostrożnością, ze względu na równoległe funkcjonowanie dwóch programów lekowych oraz likwidację programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP)” w październiku 2018 i związane z tym przejście pacjentów do programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” w listopadzie 2018.*

#### Główne argumenty decyzji

*Proponowane zmiany będą sprzyjać optymalizacji leczenia i korzystnej reklasyfikacji znacznej części chorych do grupy o mniejszym ryzyku w porównaniu do dotychczasowej wersji programu. Mogą powodować rzadszą hospitalizację chorych z powodu niewydolności serca.*

#### **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 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.44.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: »Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)«”. Data ukończenia: 14 stycznia 2021 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 13/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Halaven (erybulina), w skojarzeniu z lekiem Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Halaven (erybulina), roztwór do wstrzykiwań, fiołka 0,88 mg/2 ml, w skojarzeniu z lekiem Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49).*

#### Uzasadnienie

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

*Wniosek dotyczy leków stosowanych w skojarzeniu:*

- *Halaven (erybulina) roztwór do wstrzykiwań, fiołka 0,88 mg/2 ml,*
- *Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml,*

*we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Wniosek dotyczy chorego z rozpoznaniem rzadkiego podtypu guza wątroby (ang. malignant solitary fibrous tumor), stan po resekcji lewego płata wątroby, z przerzutami do płuc. Stan ogólny chorego określa się jako bardzo dobry, a stan sprawności wg skali ocenia się na ECOG - 0. Pacjent jest osobą młodą, aktywną zawodowo, bez chorób współtowarzyszących.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W ramach dodatkowo przeprowadzonego przeglądu niesystematycznego odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny Nathenson 2020, opisujący wyniki jednoramiennego badania II fazy, w którym oceniano skuteczność stosowania erybuliny w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentów z przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich (tłuszczakomięsakiem, mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym lub niezróżnicowanym/*



nieklasyfikowanym mięsakiem wielopostaciowym), a więc wyniki te nie odnoszą się do wnioskowanej postaci choroby.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, występujących w związku ze stosowaniem produktu Halaven, należy supresja szpiku kostnego, co objawia się jako neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość oraz powiązane zakażenia. Pośród działań niepożądanych występuje również toksyczność w kierunku układu pokarmowego, co objawia się jako zaburzenia łaknienia, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie oraz zapalenie jamy ustnej.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Zganie z informacją zawartą w raporcie analitycznym, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej zaopiniowała wniosek pozytywnie, wskazując: „Aktualnie u przedstawionego pacjenta brak jest możliwości leczenia z uwagi na przebyte leczenie i zastosowanie wszystkich dostępnych metod leczenia. Z uwagi na przetrwałą chorobę i pełną wydolność pacjenta jedynie możliwe do zastosowania jest leczenie eksperymentalne z pełną akceptacją ze strony pacjenta, a przede wszystkim po uzyskaniu zgody z Komisji Bioetycznej”.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekami Halaven (erybulina) i Keytruda (pembrolizumab) wyniesie ████████ PLN (w tym 21 fiolek preparatu Halaven).

Jako technologię alternatywną przyjęto sorafenib. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, koszt 3-miesięcznej terapii lakiem Nexavar, przy założeniu dawkowania zgodnie z ChPL, wyniesie 57 337 PLN (4 opakowania leku Nexavar).

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

Nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, ze względu na brak możliwości pozyskania danych NFZ, dotyczących pacjentów z włókniakiem mięsakiem wątroby, u których stosowano wiele linii leczenia.

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

Analizując dotychczasowy przebieg terapii chorego jako technologię alternatywną dla leczenia erybuliną w skojarzeniu z pembrolizumabem należy uznać sorafenib. Należy zauważyć, iż sorafenib, podobnie jak pazopanib i sunitynib, stanowią drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych

*receptora VEGF. Sorafenib stanowi jednak jednocześnie inhibitor kinaz serynowo-treoninowych, z tego względu przyjęto, iż może on wykazywać inną aktywność przeciwnowotworową niż zastosowany już u pacjenta pazopanib. Koszt 3-miesięcznej terapii wynosi brutto 57 337,32 PLN.*

**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 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.173.2020 OT.422.174.2020 „Halaven (erybulina) w skojarzeniu z Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49)”. Data ukończenia: 12.01.2021 r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Eisai GmbH, 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:** Eisai GmbH, Merck Sharp & Dohme B.V.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 14/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina), we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml, w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina), we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49).*

#### Uzasadnienie

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

*Mięsaki to pierwotne nowotwory tkanki łącznej i tkanek miękkich, powstające na skutek niekontrolowanego wzrostu patologicznych komórek. Termin ten obejmuje grupę nowotworów złośliwych, wywodzących się z tkanki innej niż nabłonkowa. Włókniakomięsak zbudowany jest z fibroblastów i miofibroblastów. Charakteryzuje się powolnym wzrostem, tworząc rozległe, głębokie i zbite masy. Złośliwe nowotwory tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich [MTM]) stanowią 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych (u dzieci 10-15%). W Polsce liczbę MTM szacuje się na ~1000 nowych przypadków rocznie. Włókniakomięsak (fibrosarcoma) jest rzadko diagnozowanym nowotworem, stanowi jedynie około 3% mięsaków tkanek miękkich u dorosłych.*

*Mięsaki tkanek miękkich wykazują silną skłonność do tworzenia przerzutów drogą krwi, najczęściej do płuc. Przerzuty występują u 12-22% pacjentów. Rokowanie jest niekorzystne, najlepiej rokują mięsaki umiejscowione w kończynach.*

*Wniosek dotyczy zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z erybuliną u pacjenta z rozpoznaniem rzadkiego podtypu guza wątroby - ang. malignant solitary fibrous tumor, stan po resekcji lewego płata wątroby, z przerzutami do płuc. Stan ogólny chorego określono jako bardzo dobry, a stan sprawności wg skali ECOG oceniono na 0. Pacjent leczony od 2014 r. - rozpoznanie i resekcja*



lewego płata wątroby, w 2017, 2018, 2019, 2020 r. metastazektomia przerzutów do płuc, w 2020 r. przerzut do prawej nerki, leczenie systemowe: ADICx 6 (2017), trabectedyna, pazopanib (powikłanie – zapalenie trzustki), 4 cykle specyficznej immunoterapii na bazie wirusów (2019), bewacyzumabem i temozolomidem (2020), stereotaktyczna radioterapia zmian przerzutowych w płucach i w nerce prawej (2019, 2020).

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak badań oceniających wnioskowaną terapię w tym wskazaniu. Odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny Nathenson 2020, opisujący wyniki badania II fazy, w którym oceniano skuteczność stosowania erybuliny w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentów z przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich (tłuszczakomięsakiem, mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym lub niezróżnicowanym/ niesklasyfikowanym mięsakiem wielopostaciowym). Dodatkowo, w abstrakcie Nathenson 2020 opisano jedynie wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ . wystąpiły u 68% pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia należały: neutropenia, niedokrwistość, utrata masy ciała, biegunka, zwiększenie poziomu lipazy i fosfatazy zasadowej. Wszystkie zdarzenia niepożądane były odwracalne.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

#### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ, wartość netto 3-miesięcznej terapii lekami Keytruda + Halaven wyniesie ████████ PLN (w tym 21 fiolek preparatu Halaven).

#### 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, a tym samym wpływu na budżet płatnika.

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

Technologię alternatywną może stanowić sorafenib. Może on wykazywać inną aktywność przeciwnowotworową niż zastosowany już u pacjenta pazopanib, ponieważ jest jednocześnie inhibitorem kinaz serynowo-treoninowych.

*Koszt 3-miesięcznej terapii zgodnie z obwieszczeniem MZ wynosi 57 337 zł.*

**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 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.173.2020 OT.422.174.2020 „Halaven (erybulina) w skojarzeniu z Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49)”. Data ukończenia: 12.01.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Eisai GmbH, 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:** Eisai GmbH, Merck Sharp & Dohme B.V.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 15/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD-10: C49.9)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde 250 mg, we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD-10: C49.9).*

#### Uzasadnienie

*Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 22.12.2020 r., produkt leczniczy Xalkori (kryzotynib) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.*

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

##### Problem zdrowotny

*Miofibroblastyczny guz zapalny (ang. inflammatory myofibroblastic tumor, IMT), składający się z komórek wrzecionowatych, miofibroblastów i komórek zapalnych, jest bardzo rzadką zmianą o nieznannej etiologii, klasyfikowaną jako odmiana mięsaka tkanek miękkich (MTM). Patogeneza tej choroby nie jest znana, u IMT występuje zmieniona ekspresja kinazy anaplastycznego chłoniaka (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK), która jest wywołana rearanżacją genu ALK i jego fuzji z innymi genami, takimi jak: tropomiozyna 3TPM3–ALK, tropomiozyna 4 TPM4–ALK i klarytyna CLTC–ALK. Rearanżację ALK wykrywa się w około 40–50% przypadków IMT, częściej w młodszej populacji. Zapalne guzy miofibroblastyczne mają często łagodny przebieg, z pomyślnym wynikiem po ich chirurgicznym usunięciu. W niektórych przypadkach mogą być inwazyjne, nawracać miejscowo lub rozprzestrzeniać się. Przerzutowy IMT ma gorsze rokowanie i może doprowadzić do śmierci.*

*Informacje dotyczące populacji docelowej:*



- 50-letni pacjent z miofibroblastycznym guzem zapalnym (malignant inflammatory myofibroblastic tumor) w okolicach szyi z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK1,
- uogólniona postać choroby - obecność przerzutów do płuc,
- pacjent nie był wcześniej leczony systemowo. Pacjent jest poza możliwościami radykalnego leczenia chirurgicznego, ze względu na miejscowe zaawansowanie i uogólnienie choroby.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono wielośrodkowe badanie prospektywne, jednoramienne, II fazy: Schöffski 2018, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu, inhibitora kinazy tyrozynowej, zastosowanego u pacjentów z zaawansowanym zapalnym guzem miofibroblastycznym. Pacjenci otrzymywali doustnie kryzotynib do czasu udokumentowania progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub odmowy przez pacjenta. Mediana czasu obserwacji wyniosła 863 dni (IQR 358–1304). Do badania włączono 20 pacjentów. Subpopulacja ALK+ liczyła 12 osób. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź (tj. całkowitą lub częściową odpowiedź), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, z potwierdzeniem odpowiedzi ocenionym przez lekarza. Sześciu z 12 pacjentów ALK+ (50%, 95%CI: 21,1–78,9) uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie (w populacji ALK- ujemnej odnotowano odpowiedź jedynie u 14%). Jednoroczne i dwuletnie przeżycie całkowite (OS) uzyskało 81,8% (95%CI: 44,7-95,1) pacjentów ALK+. Roczny PFS (przeżycie wolne od progresji choroby) wśród pacjentów ALK+ wyniósł 73,3% (95%CI: 37,9-90,6), z kolei dwuletni 48,9% (95%CI: 8,8-81,0).

W wytycznych (PTOK 2017, UpToDate 2021, ESMO- EURACAN 2018) kryzotynib jest wskazywany jako lek stosowany w leczeniu zapalnych guzów miofibroblastycznych ALK+ (inflammatory myofibroblastic tumours, IMF) z obecnością rearanżacji genu ALK.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W populacji ogólnej badania (N=20) zareportowano występowanie działań niepożądanych, związanych typowo z zastosowaniem inhibitorów ALK. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem, u 20 uczestników badania były: nudności, zmęczenie, niewyraźne widzenie, wymioty i biegunka. Osiem poważnych zdarzeń niepożądanych wystąpiło u pięciu pacjentów, były to: zapalenie płuc, gorączka o nieznanym przyczynie, zawał serca ze zwiększonym stężeniem kreatyniny i możliwą posocznicą, ropień brzucha z ostrą niewydolnością nerek oraz wydłużenie odstępu QT.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Xalkori. Dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN (brutto). Ten sam koszt oszacowany na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 73 187,22 PLN (brutto). W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (Xalkori) w ramach RDTL u 4 pacjentów (szacowana liczba chorych w Polsce w ciągu roku) przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto.

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

W analizowanej sytuacji klinicznej nie ma innej aktywnej opcji terapeutycznej, w związku z czym odpowiednim komparatorem dla kryzotyribu będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

### Podsumowanie

Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Xalkori we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK, są wyniki jednego badania klinicznego i rekomendacje towarzystw naukowych. Istotnym argumentem jest również brak alternatywnego sposobu leczenia pacjentów z tak rzadką chorobą.

### **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 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.175.2020 „Xalkori (kryzotyrib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9)”. Data ukończenia: 13.01.2021 r.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Pfizer 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:** Pfizer Polska Sp. z o. o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 16/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) – terapia skojarzona z enkorafenibem

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, fiolka 100 ml, we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) – terapia skojarzona z enkorafenibem, pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją w genie BRAF.*

#### Uzasadnienie

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

*Rak jelita grubego (okrężnicy) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Europie, w Polsce plasuje się na 2 miejscu u obu płci. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: obniżenie jakości życia i przedwczesny zgon. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet. Z opinii eksperta klinicznego wynika, że u pacjentów z rozważaną jednostką chorobową można się spodziewać mediany przeżycia całkowitego wynoszącej około 5 miesięcy.*

*W przypadku pacjenta, którego dotyczy wniosek, dotychczasowe leczenie w raku esicy obejmowało: operację i chemioterapię uzupełniającą 10x FOLFOX i 2x LF4 (2017), po wystąpieniu przerzutów do płuc (2018) chemioterapia FOLFRINOX + bevacizumab (2018-2020), a po potwierdzeniu progresji choroby w TK (2020) wdrożono terapię kapecytabiną, która jednak nie może być kontynuowana z uwagi na toksyczność (zespół ręka–stopa G3).*

*U pacjenta rozpoznano raka esicy w CS IV, u którego występuje mutacja V600E w genie BRAF, dlatego należy uznać, że, zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, oceniane wskazanie do leczenia skojarzonego zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono jedno badanie randomizowane, kontrolowane, otwarte, 3 fazy ARRAY 818-302 BEACON CRC (publikacja Kopetz 2019/ChPL Braftovi), oceniające*



zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem oraz enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem i binimetynibem w porównaniu do grupy kontrolnej (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzoną progresją po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia. Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wykazał istotną statystycznie poprawę OS (mediana OS: 9,3 mc. vs 5,9 mc), ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną. Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 39% (HR=0,61, [95%CI:0.48, 0.77],  $p < 0.0001$ ).

Polskie wytyczne PTOK 2020 w zakresie leczenia raka okrężnicy wymieniają w II i kolejnej linii leczenia terapię skojarzoną dwulekową z zastosowaniem enkorafenibu z cetuksymabem, a także terapię trójlekową opartą na enkorafenibie, binimetynibie i cetuksymabie. Dodatkowo, w przypadku chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne — standardowo wykorzystywane — leki, wytyczne ESMO i PTOK wskazują na możliwość zastosowania regorafenibu.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze działania niepożądane (> 25%) zgłaszane w tej populacji, w której przeprowadzono badania z zastosowaniem ocenianej technologii to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymioty.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z ChPL Braftovi (enkorafenib), lek jest wskazany w skojarzeniu z cetuksymabem (Eribitux) do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe. W związku z tym, że oceniane wskazanie do stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Braftovi, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Dodać należy, że produkt leczniczy Eribitux (cetuksymab) był pozytywnie oceniany przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji w ramach RDTL we wskazaniu: rak esicy CS IV (zmiany wtórne w wątrobie), rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) – terapia skojarzona z enkorafenibem, a także w ramach programu lekowego w 2020 i 2014 roku we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, proponowany koszt 3 miesięcy terapii jest istotnie niższy od kosztu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ, a także jest niższy od alternatywnego schematu trójlekowego (enkorafenib

w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) oraz alternatywnej terapii regorafenibem.

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.

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

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2020 i ESMO 2017) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna: schemat trójlekowy - enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem albo regorafenib. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu trójleckowego (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem przedstawiono na podstawie badania ARRAY-818-302 »Kopetz 2019«) wskazują na istotną statystycznie poprawę OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem). Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla regorafenibu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia z badania CORRECT i CONCUR wskazują, że dodanie regorafenibu do BSC spowodowało istotną poprawę OS i PFS w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC. Obie alternatywne technologie mają zatem porównywalną skuteczność kliniczną, ale z powodu wyższych kosztów nie można wskazać ich przewagi w ocenianym przypadku.

**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 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: WS.412.2.2021 „Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD10: C18.8) – terapia skojarzona z enkorafenibem”. Data ukończenia: 13 stycznia 2021 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 17/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) – terapia skojarzona z cetuksymabem

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Braftovi (enkorafenib), kapsułki twarde, 75 mg, opakowanie 42 kapsułki, we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) – terapia skojarzona z cetuksymabem, pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją w genie BRAF.*

#### Uzasadnienie

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

*Rak jelita grubego (okrężnicy) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Europie, w Polsce plasuje się na 2 miejscu u obu płci. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: obniżenie jakości życia i przedwczesny zgon. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet. Z opinii eksperta klinicznego wynika, że u pacjentów z rozważaną jednostką chorobową można się spodziewać mediany przeżycia całkowitego wynoszącej około 5 miesięcy.*

*W przypadku pacjenta, którego dotyczy wniosek, dotychczasowe leczenie w raku esicy obejmowało: operację i chemioterapię uzupełniającą 10x FOLFOX i 2x LF4 (2017), po wystąpieniu przerzutów do płuc (2018) chemioterapia FOLFRINOX + bevacizumab (2018-2020), a po potwierdzeniu progresji choroby w TK (2020) wdrożono terapię kapecytabiną, która jednak nie może być kontynuowana z uwagi na toksyczność (zespół ręka–stopa G3).*

*U pacjenta rozpoznano raka esicy w CS IV, u którego występuje mutacja V600E w genie BRAF, dlatego należy uznać, że, zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, oceniane wskazanie do leczenia skojarzonego zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono jedno badanie randomizowane, kontrolowane, otwarte, 3 fazy ARRAY 818-302 BEACON CRC (publikacja Kopetz 2019/ChPL Braftovi), oceniające*



zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem oraz enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem i binimetynibem w porównaniu do grupy kontrolnej (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzoną progresją po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia. Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wykazał istotną statystycznie poprawę OS (mediana OS: 9,3 mc. vs 5,9 mc), ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną. Redukcja ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosła 39% (HR=0,61, [95%CI:0.48, 0.77],  $p < 0.0001$ ).

Polskie wytyczne PTOK 2020 w zakresie leczenia raka okrężnicy wymieniają w II i kolejnej linii leczenia terapię skojarzoną dwulekową z zastosowaniem enkorafenibu z cetuksymabem, a także terapię trójlekową opartą na enkorafenibie, binimetynibie i cetuksymabie. Dodatkowo, w przypadku chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne — standardowo wykorzystywane — leki, wytyczne ESMO i PTOK wskazują na możliwość zastosowania regorafenibu.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze działania niepożądane (> 25%) zgłaszane w tej populacji, w której przeprowadzono badania z zastosowaniem ocenianej technologii to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymioty.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z ChPL Braftovi (enkorafenib), lek jest wskazany w skojarzeniu z cetuksymabem (Eribitux) do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe. W związku z tym, że oceniane wskazanie do stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Braftovi, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Dodać należy, że produkt leczniczy Eribitux (cetuksymab) był pozytywnie oceniany przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji w ramach RDTL we wskazaniu: rak esicy CS IV (zmiany wtórne w wątrobie), rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) – terapia skojarzona z enkorafenibem, a także w ramach programu lekowego w 2020 i 2014 roku we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka jelita grubego.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, proponowany koszt 3 miesięcy terapii jest istotnie niższy od kosztu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ, a także jest niższy od alternatywnego schematu trójlekowego (enkorafenib

w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) oraz alternatywnej terapii regorafenibem.

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.

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

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2020 i ESMO 2017) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna: schemat trójlekowy - enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem albo regorafenib. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla schematu trójleckowego (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem przedstawiono na podstawie badania ARRAY-818-302 »Kopetz 2019«) wskazują na istotną statystycznie poprawę OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną (irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem). Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla regorafenibu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia z badania CORRECT i CONCUR wskazują, że dodanie regorafenibu do BSC spowodowało istotną poprawę OS i PFS w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC. Obie alternatywne technologie mają zatem porównywalną skuteczność kliniczną, ale z powodu wyższych kosztów nie można wskazać ich przewagi w ocenianym przypadku.

**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 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: WS.412.3.2021 „Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD10: C18.8) – terapia skojarzona z cetuksymabem”. Data ukończenia: 13 stycznia 2021 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 18/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak wstępnicy CS IV (ICD-10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5mg/ml, 1 fiolka á 100 ml, we wskazaniu: rak wstępnicy CS IV (ICD-10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem, pod warunkiem stosowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600E.*

#### Uzasadnienie

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

*Wniosek dotyczy chorej na uogólnionego raka wstępnicy, która otrzymała chemioterapię uzupełniającą po operacji i chemioterapię FOLFIRINOX z powodu uogólnienia choroby. Aktualnie stwierdza się progresję choroby. U chorej rozpoznano mutacje w genie BRAF. Skutkiem progresji nieleczzonego przyczynowo raka jelita grubego jest stopniowe obniżenie jakości życia i przedwczesny zgon.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Odnaleziono jedno randomizowane, kontrolowane, otwarte, badanie 3 fazy ARRAY 818-302 BEACON CRC (Kopetz 2019), oceniające zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem oraz enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem i binimetynibem w porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzoną progresją po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia. W grupie kontrolnej stosowano aktywne leczenie, tj. irynotekan z cetuksymabem lub irynotekaniem/5-fluorouracyl/kwas folinowy z cetuksymabem. Leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności. Zastosowanie enkorafenibu w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą OS w porównaniu z grupą kontrolną (mediana OS: 9,3 mc. vs 5,9 mc: zysk 3.4 miesiąca,*





w porównaniu z grupą kontrolną). Odnotowano też wydłużenie czasu do progresji i poprawę odsetka odpowiedzi w porównaniu z grupą kontrolną.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze działania niepożądane odnotowane w badaniu ARRAY 818-302 BEACON CRC to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymioty.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie do stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Braftovi. Można, więc, wnioskować, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest w omawianym wskazaniu pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt schematu dwulekowego (enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem) wynosi 106 992,9 PLN brutto, koszt 3-miesięcznego leczenia schematem trójlekowym (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem) wynosi: 143 813,19 PLN brutto, natomiast koszt 3-miesięcznego leczenia regorafenibem wynosi: ██████████ PLN brutto.

#### 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 omawianego schematu leczenia 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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz informacje wskazane w zleceniu MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna: schemat trójlekowy - enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem albo regorafenib. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla regorafenibu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia oceniano w badaniach CORRECT i CONCUR. W badaniach tych dodanie regorafenibu do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC. W badaniu CORRECT mediana OS wyniosła 6,4 miesiąca w porównaniu z 5,0 miesiąca, w badaniu CONCUR mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca w porównaniu z 6,3 miesiąca. Zysk w medianie przeżyć wahał się, więc, od 1,4 do 2,5 miesiąca przy porównaniu regorafenib vs. BSC.

*W badaniu ARRAY 818-302 BEACON CRC enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem i cetuksymabem wykazywał zbliżoną skuteczność do enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem, oba te schematy były, natomiast, bardziej skuteczne niż irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem.*

**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 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: WS.412.1.2021 „Erbix (cetuksymab) we wskazaniu: rak wstępniczy CS IV (ICD10: C18.2) – terapia skojarzona z enkorafenibem”. Data ukończenia: 13 stycznia 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Merck 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:** Merck Europe B.V.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 19/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku

w sprawie dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia do krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej, nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna

*Rada Przejrzystości rekomenduje stosowanie:*

*A) w leczeniu trombastenii Glanzmanna (TG) w zależności od nasilenia objawów:*

- krwawienia łagodne – leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy),*
- krwawienia umiarkowane – rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa),*
- krwawienia ciężkie – rFVIIa, w przypadku nieskuteczności dodatkowo lub samodzielnie koncentraty płytek krwi.*

*B) w leczeniu nabytej hemofilii A:*

- leczenie podstawowe: aPCC albo rFVIIa lub rpFVIII (przy braku przeciwciał neutralizujących) – wszystkie proponowane preparaty mają równorzędne znaczenie,*
- leczenie o niepewnej skuteczności: koncentraty ludzkiego czynnika FVIII (wyjątkowe przypadki przy braku przeciwciał neutralizujących) lub desmopresyna,*
- leczenie wspomagające: leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy).*

#### **Uzasadnienie**

*Ad. A:*

*Trombastenia Glanzmanna (TG) jest chorobą dziedziczną, której podłożem jest mutacja genów kodujących podjednostki kompleksu glikoprotein błony płytek krwi będącego receptorem dla fibrynogenu, fibronektyny, trombospodyny i czynnika von Willebranda. Objawy kliniczne TG pojawiają się zazwyczaj we wczesnym dzieciństwie. Mogą mieć one charakter łagodny lub ciężki – prowadząc do zagrażających życiu krwotoków. W przypadku TG dostępne są ograniczone dane pochodzących z badań klinicznych a zalecenia oparte są przede wszystkim na opiniach ekspertów.*



Aktualne zalecenia kliniczne dotyczące leczenia TG pochodzą z Ferrata Storti Foundation (Botero 2020), Canadian Hemophilia Society 2020, Gulf Cooperation Council (GCC) z 2019 oraz Society for Thrombosis and Hemostasis Research (GTH) 2014. Zgodnie z wytycznymi postępowanie w TG jest uzależnione od sytuacji klinicznej, bezpośredniego wskazania (np. ostre krwawienie, profilaktyka) oraz reakcji na uprzednio stosowane leczenie.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w przypadku łagodnych krwawień w widocznym miejscu proponuje się postępowanie miejscowe (Ferrata Storti Foundation 2020, (Botero 2020)). W łagodnych lub umiarkowanych krwawieniach należy zastosować leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) (Ferrata Storti Foundation 2020, Botero 2020). Przy niepowodzeniu terapii rekomenduje się zastosowanie rFVIIa w pojedynczej dawce, powtarzanej w razie potrzeby (Expert panel consensus from GCC 2019 (Tarawah 2019)). Leczenie umiarkowanych lub poważnych krwawień opiera się na zastosowaniu rFVIIa, samodzielnie lub w połączeniu z lekami przeciwfibrynolitycznymi i/lub transfuzjami płytek krwi w przypadku poważnych zabiegów i ciężkich lub zagrażających życiu krwawień (Ferrata Storti Foundation 2020, (Botero 2020)); (Expert panel consensus from GCC 2019 (Tarawah 2019)).

W przypadku profilaktyki przedzabiegowej rekomendacje różnią się w zależności od rodzaju planowanego zabiegu. W przypadku drobnych zabiegów (ograniczonych wyłącznie do skóry, błon śluzowych lub powierzchownej tkanki łącznej) stosuje się leki antyfibrynolityczne oraz rFVIIa. Podczas operacji oraz pooperacyjnie również stosuje się leki przeciwfibrynolityczne oraz rFVIIa. W przypadku braku pożądanego efektu rFVIIa stosuje się transfuzję płytek krwi. W przypadku dużych zabiegów (tj. wymagających przecięcia opłucnej, otrzewnej, związanych z usunięciem organu, zmieniających anatomię) przedoperacyjne stosuje się leczenie antyfibrynolityczne, rFVIIa oraz transfuzję płytek krwi. Śródoperacyjnie i pooperacyjnie kontynuuje się podawanie czynnika rFVIIa oraz leków fibrynolitycznych a w razie potrzeby, dodatkowo stosuje się przetoczenia płytek krwi.

Desmopresyna jest lekiem o ograniczonej skuteczności w TG jednakże w pewnej grupie pacjentów udaje się uzyskać korzystną odpowiedź (Gulf Cooperation Council (GCC) z 2019 r. (Tarawah 2019)), w związku z tym można podjąć próbę leczenia desmopresyną przed zastosowaniem koncentratów płytkowych.

Podsumowując należy podkreślić, że w leczeniu TG rekomendowanym, pierwszoliniowym środkiem jest rFVIIa. Przetaczanie koncentratów płytek krwi ze względu na większe ryzyko ze związane z ich podawaniem rezerwuje się do leczenia przypadków, w których nie udaje się osiągnąć hemostazy stosując leki fibrynolityczne i rFVIIa.

Ad B:

Nabyta Hemofilia A (AHA) to rzadkie zaburzenie wywołane obecnością autoprzeciwciał neutralizujących przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII. W zakresie nabytej hemofilii A zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia z 2020 r., pochodzą z międzynarodowych wytycznych Medical and Scientific Advisory Council (2020), polskich wytycznych postępowania w nabytej hemofilii A (2018) oraz wytycznych Hemostasis and Thrombosis Research Society (2017).

Aktualne wytyczne kliniczne wskazują że wybór leczenia pierwszego rzutu ostrych krwawień powinien opierać się na podawaniu aPCC, rFVIIa i rpFVIII (Tiede 2020). Analiza danych rejestrowych z Europejskiego Rejestru Hemofilii Nabytej (EACH2) leków omijających, w tym rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa) i kompleksu aktywowanej protrombiny (aPCC) wykazały ich podobną skuteczność homeostatyczną w leczeniu AHA.

Podobna analiza wykazała, że skuteczność koncentratów ludzkiego czynnika VIII i desmopresyny była wyraźnie niższa niż w przypadku leków omijających w ramach rejestru EACH2. Dlatego też leki: aPCC, rFVIIa i rpFVIII można uznać za odpowiednie leczenie pierwszego rzutu. Na ostateczny wybór wpływ ma głównie miano przeciwciał przeciw rekombinowanemu wieprzowemu czynnikowi VIII, a także dostępność, koszt i możliwość monitorowania rpFVIII.

W związku z powyższym zaleca się stosowanie rFVIIa, aPCC lub rpFVIII zamiast koncentratów ludzkiego FVIII lub desmopresyny w leczeniu klinicznie istotnych krwawień u pacjentów z AHA (Tiede 2020, MASAC 2020). Sugeruje się użycie koncentratów rekombinowanego lub pochodzącego z osocza ludzkiego czynnika FVIII tylko wtedy, gdy środki omijające lub rpFVIII są niedostępne lub nieskuteczne, a miano inhibitora jest niskie.

Zgodnie z polskimi zaleceniami lekami hemostatycznymi pierwszego wyboru w AHA, ze względu na brak ścisłej korelacji pomiędzy aktywnym czynnikiem VIII a objawami klinicznymi, są czynniki omijające inhibitor, to jest rFVIIa i aPCC, równocześnie wśród leków pierwszoliniowych wskazuje się także rpFVIII (Windyga 2018). W przypadku braku skuteczności klinicznej rFVIIa i aPCC stosowanych w monoterapii, można zastosować naprzemiennie rFVIIa i aPCC (tak zwana terapia sekwencyjna). Należy zauważyć, że terapia sekwencyjna charakteryzuje się wyższym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Desmopresyna i koncentrat ludzkiego czynnika VIII są mniej skuteczne niż leki omijające. Lekiem wspomagającym jest kwas traneksamowy.

**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 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: WT.541.5.2020 „Wskazanie linii leczenia nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna”, data ukończenia 13.01.2021 r.