



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.8.2021.MKZ

**Protokół nr 7/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 15 lutego 2020 roku
w formie wideokonferencji**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:01

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

1. Anna Gręziak
2. Barbara Jaworska-Łuczak
3. Maciej Karaszewski
4. Dorota Kilańska
5. Adam Maciejczyk
6. Michał Myśliwiec – prowadził posiedzenie
7. Tomasz Pasiński
8. Jakub Pawlikowski
9. Piotr Szymański
10. Artur Zaczynski

Przewodniczący przedstawił porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady.
2. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Tresiba (insulinum degludecum) we wskazaniach: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lenvima (lenvatinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro (o smaku waniliowym) we wskazaniu: fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12 roku życia.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.



7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Alunbrig (brigatinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca brygatynibem (ICD-10 C 34)”.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego produktów leczniczych Petnidan Saft (ethosuximidum), Petinimid (ethosuximidum), Zarontin (ethosuximidum) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzonego z zagranicy w ramach importu docelowego produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant (acidum chenodeoxycholicum) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa.
10. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Aranesp (darbepoetinum alfa) we wskazaniu: przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonych krwinek (ICD-10: D60.0).
11. Przygotowanie opinii o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS: „Program rehabilitacji leczniczej dla mieszkańców województwa łódzkiego w zakresie chorób grzbietu i kręgosłupa, do których predysponuje lub nasila objawy siedzący charakter pracy”.
12. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 2. Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje raport dot. leku Tresiba (wniosek refundacyjny) we wskazaniach: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Artur Zaczyński nie brał udziału w głosowaniu ze względu na chwilową nieobecność) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił najważniejsze kwestie z raportu w sprawie leku Lenvima (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

W dyskusji uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Jakub Pawlikowski, Adam Maciejczyk, Maciej Karaszewski,

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował podsumowanie raportu w sprawie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12 roku życia, a propozycję stanowiska Rady przedstawiła Dorota Kilańska.

Posiedzenie opuścił Maciej Karaszewski.

W dyskusji głos zabrali: Michał Myśliwiec, Dorota Kilańska, Piotr Szymański oraz Kamila Malinowska.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 5 głosami „za”, przy 4 głosach „przeciw” (9 osób obecnych) uchwaliła stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Forxiga (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Piotr Szymański.

W dyskusji uczestniczyli: Tomasz Pasierski, Piotr Szymański i Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji podsumował raport dot. leku Alunbrig (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji omówił najważniejsze kwestie z raportu w sprawie produktów leczniczych Petnidan Saft, Petinimid, Zarontin (import docelowy) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), a propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anna Gręziak.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji omówił najważniejsze kwestie z raportu w sprawie produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant (import docelowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 10. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu dot. leku Aranesp (RDTL) we wskazaniu: przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonych krwinek, a propozycję opinii Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 11. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu o projekcie programu polityki zdrowotnej jednostki samorządu terytorialnego współfinansowanym przez UE w ramach EFS z zakresu rehabilitacji leczniczej dla mieszkańców województwa łódzkiego w zakresie chorób grzbietu i kręgosłupa, a propozycję opinii Rady przedstawił Artur Zaczyński.

Głos zabrał Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Następnie Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) podjęła uchwałę o konieczności omówienia w pełnym składzie Rady Przejrzystości tematu dotyczącego przygotowania opinii w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności..

Ad 12. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:46.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 16/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku

w sprawie oceny leku Tresiba (insulina degludec) we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5, wkłady 3 ml, kod GTIN: 05909991107833,*
- *Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3, wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991107864,*

we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do [REDACTED].

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Zgodnie z podziałem przyjętym przez WHO wyróżniamy:

1. *Cukrzycę typu 1 autoimmunologiczną lub idiopatyczną, która – na skutek zniszczenia komórek β trzustki – prowadzi zwykle do bezwzględnej niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów.*



2. Cukrzycę typu 2 wynikającą z postępującego zaburzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością tkanek.
3. Cukrzycę ciążową.
4. Inne typy cukrzycy.

Obecnie produkt leczniczy Tresiba jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniach: cukrzyca typu 1. u dorosłych; cukrzyca typu 2. u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2. u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Złożony wniosek refundacyjny oznacza rozszerzenie wskazań do refundacji o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1., młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2. leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2. leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Aktualnie we wnioskowanych wskazaniach refundowane są dwa analogi długodziałających insulin (LAA): insulina detemir, insulina glargine.

Dowody naukowe

Brak jest badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z insuliną glargine, a także badań pozwalających ocenić skuteczności i bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Wyniki analizy skuteczności wskazują, że w badaniu BEGIN Young 1, dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania o niemniejszej skuteczności insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir w zakresie zmiany HbA1c względem wartości początkowych. Po 52 tyg. obserwacji, zmiany HbA1c względem wartości początkowych były porównywalne w obu grupach (różnice nie były istotne statystycznie). Po 52 tyg. obserwacji, wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji FPG (MD=-1,62 mmol/l) oraz redukcji SMPG (MD=-0,79 mmol/l). Różnice dla 26 tyg. okresu obserwacji dla FPG i SMPG nie osiągnęły istotności statystycznej. Wykazano, iż w 52 tyg. okresie obserwacji pacjenci stosujący insulinę degludec wymagali 30% mniej insuliny bazowej i 18% mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart) niż pacjenci z grupy insuliny detemir.

- Badanie Schmitt 2020: podczas terapii IDeg nie stwierdzono zmiany wartości HbA1c względem wartości początkowych. Spadek HbA1c o co najmniej 0,5% wystąpił u 29% pacjentów. Istotnie statystycznemu zmniejszeniu uległy

częstotliwość wizyt w poradni w ciągu roku względem wartości początkowych oraz wskaźnik przyjęć w ciągu roku z powodu DKA. Spośród wszystkich chorych uwzględnionych w badaniu, 20% pacjentów nie odpowiedziało na leczenie IDeg, a u 30% stwierdzono podwójną odpowiedź na leczenia (wystąpiła u nich zarówno zmiana HbA1c, jak i redukcja wizyt w klinice z powodu DKA).

- *Badanie Tumini 2020: nie obserwowano różnicy we współczynniku I:CHO pomiędzy posiłkami. U pacjentów stosujących IDeg stwierdzono istotny statystycznie spadek ISF po 3 i 6 miesiącach względem wartości początkowych (zmiany wyniosły odpowiednio: -6,27 i -8,92).*
- *Badanie Tumini 2020b: nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (IDeg, IGlar, CSII) w zakresie wartości FPG (mg/dl) oraz stężenia glukozy w ciągu dnia w czasie trwania obozu.*
- *Badanie Elahi 2019: po 3 i 6 miesiącach zmiana poziomu HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów z cukrzycą typu 1. była niewielka ($p > 0,05$). Natomiast, u pacjentów z cukrzycą typu 2., po 3 miesiącach terapii IDeg, poziom HbA1c obniżył się o około 1%, był on istotnie statystycznie mniejszy u 12 chorych, którzy ukończyli 16-miesięczny okres leczenia (zmiana z 10,3% na 8,3%).*
- *Badanie Kochar 2018: po 26 tygodniach terapii IDeg stwierdzono istotne statystycznie obniżenie poziomu HbA1c i FPG w porównaniu do wartości wyjściowych (odpowiednio: HbA1c: z 9,65 do 8,60%; FPG: z 156,93 do 109,37 mg/dl), a także zapotrzebowanie na dawkę insuliny bazowej (zmiana z 0,42 na 0,46 U/kg/dzień) oraz na potrzebne dawki insuliny posiłkowej (zmiana z 0,49 na 0,35 U/kg/dzień).*
- *Badanie Predieri 2018: po 3 miesiącach leczenia IDeg, stwierdzono u pacjentów spadek mediany HbA1c z 7,5% do 7,2%, a po 12 miesiącach do 7,3%. Po 12 miesiącach terapii, prawidłowy poziom HbA1c ($\leq 7,5\%$) osiągnęło 62,2% pacjentów. Jednakże zmiany nie były istotne statystycznie. Zmiany poziomu FPG również nie osiągnęły istotności statystycznej. Po 12 miesiącach terapii IDeg średni poziom FPG był o 3% niższy względem wartości początkowych.*
- *Badanie Bohn 2017: u chorych z cukrzycą typu 1. (dorośli i dzieci) stosujących IDeg w porównaniu z wartościami początkowymi, istotnie statystycznie zmniejszyła się dzienna dawka dobowej przyjmowanej insuliny bazowej (z 0,43 U/kg do 0,38U/kg) i liczba iniekcji w ciągu dnia (z 1,7 do 1,1). Obserwowano niewielki wzrost BMI oraz HbA1c. Zmniejszyła się częstość występowania hipoglikemii na pacjentolata względem wartości początkowych, jednak zmiana ta nie była istotna statystycznie. Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 (dorośli i dzieci), po rozpoczęciu terapii IDeg*

stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie HbA1c (z 7,9% do 7,1%) oraz liczby iniekcji w ciągu dnia względem wartości początkowych (z 1,3 do 1,1). Dobowa dawka insuliny podstawowej nieznacznie (i nieistotnie statystycznie) zmniejszyła się. Nie zaobserwowano innych zmian.

Problem ekonomiczny

Refundacja preparatów insuliny degludec (Tresiba) w ocenianej populacji

[REDACTED]

[REDACTED]

niezależnie od przyjętej liczebności populacji docelowej (w tym liczebności populacji chorych, u których insulina degludec będzie stosowana), [REDACTED]

[REDACTED]

Główne argumenty decyzji

- Swoboda konkurencji wobec innych LAA,
- Dobra [REDACTED].

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 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.19.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tresiba (insulina degludec) we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)”. Data ukończenia: 5 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma 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: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 17/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku
w sprawie oceny leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu
lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego
na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 4 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003763,*
- *Lenvima (lenwatynib), kapsułki twarde, 10 mg, 30 sztuk, kod EAN: 05036519003770,*

w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości sugeruje rozważenie [redacted] mechanizmu opartego na PVA (price-volume agreement).

W odniesieniu do projektu programu lekowego, Rada sugeruje rozważenie usunięcia, z grupy kryteriów wykluczających włączenie do programu, wcześniejszego leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy, według danych KRN za 2015 r., wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny i odznacza się dobrymi współczynnikami prognostycznymi. Około 5–15% pacjentów staje się opornych na terapię jodem radioaktywnym (RAI). Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak, oporny na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI), wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5–3,5 lat. Rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na terapię jodem promieniotwórczym, uznaje się za wskazanie rzadkie.



Dotychczas produkt leczniczy Lenvima (lenwatynib) był kilkakrotnie pozytywnie oceniany w Agencji, w ramach RDTL, we wskazaniach: niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73), rak oksyfilny tarczycy (ICD-10: C73), niejodochwytny rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73) oraz rak niskozróżnicowany tarczycy (ICD-10: C73).

Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo lenwatynibu porównywano z sorafenibem, jako aktualnie stosowaną technologią lekową w analizowanej populacji. Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio obie technologie, przeprowadzono porównanie pośrednie, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Analiza zidentyfikowanych 29 badań z zakresu efektywności praktycznej dowodzi, iż lenwatynib wykazuje znaczącą skuteczność w praktyce klinicznej wśród pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy opornym na jod. W ramach analizy Kawalec 2016, na podstawie porównań pośrednich, lenwatynib okazał się bardziej skuteczny niż sorafenib w terapii chorych z rakiem zróżnicowanym tarczycy opornym na jod.

W analizie Fleeman 2019 wykazano, że obie technologie poprawiają medianę PFS w porównaniu z placebo: 18,3 m-ca (LEN) vs 3,6 m-ca (placebo) i 10,8 m-ca (SOR) vs 5,8 m-ca (placebo). Wykorzystując dane OS, skorygowane o crossover, autorzy badania stwierdzili statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów leczonych LEN, w porównaniu z tymi otrzymującymi placebo (SELECT), ale nie dla pacjentów leczonych SOR, w porównaniu z tymi, którym podano placebo (DECISION).

Profil bezpieczeństwa obu leków był akceptowalny i porównywalny. W analizie Yu 2019 wykazano, że u pacjentów w grupie sorafenibu odnotowano znacznie wyższą częstotliwość zespołu dłoniowo-podeszwowego, hipokalcemii, wysypki, podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST). W grupie lenwatynibu częściej występowała zmiana głosu, nadciśnienie, nudności i wymioty. Dodać należy, że w badaniu SELECT w grupie lenwatynibu sześć z dwudziestu zgonów, które miały miejsce w okresie leczenia, uznano za związane z leczeniem.

Problem ekonomiczny

. Wielkość obciążenia dla płatnika publicznego jest trudna do oszacowania, ze względu na niepewność oszacowania populacji oraz . Niektóre analizy

wskazują nawet na ryzyko pięciokrotnego wzrostu wydatków inkrementalnych płatnika, w porównaniu z wariantem podstawowym analizy wnioskodawcy. Z tego powodu warto rozważyć [REDAKTOWANE] RSS w postaci PVA (price-volume agreement).

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2018, SMC 2016, AWMMSG 2017 oraz HAS 2015). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Lenvima jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 5 spośród 9 krajów o PKB zbliżonym do Polski.

Główne argumenty decyzji

Na podstawie porównań pośrednich, wykazano istotną przewagę kliniczną lenwatynibu względem sorafenibu, w leczeniu raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Technologia jest refundowana w kilku krajach o zbliżonym do Polski PKB, a [REDAKTOWANE], ale ze względu na niepewność szacunków dotyczących wielkości populacji sugeruje się wprowadzenie [REDAKTOWANE] mechanizmu RSS opartego na PVA. W odniesieniu do projektu programu lekowego, Rada sugeruje rozważenie usunięcia z grupy kryteriów wykluczających włączenie do programu kryterium wcześniejszego leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych, ponieważ uniemożliwiłoby ono włączenie do programu chorych leczonych wcześniej sorafenibem.

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 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.48.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”. Data ukończenia: 5 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Eisei GmbH.

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eisei GmbH.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 18/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku

w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro (o smaku waniliowym) we wskazaniu: fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro (o smaku waniliowym), proszek, 532,8 gram (33,3 x 16 saszetek), kod EAN: 8716900590252, we wskazaniu: fenyloketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia, jako środka dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Fenyloketonuria (PKU, ang. phenylketonuria) jest wrodzoną chorobą metaboliczną (ICD-10: E70.0 – Klasyczna fenyloketonuria, wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych). Jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest brakiem lub znacznym obniżeniem aktywności hydroksylazy fenyloalaninowej, enzymu warunkującego przemianę aminokwasu egzogenego fenyloalaniny (Phe, ang. phenylalanine) w tyrozynę. Konsekwencją tego zaburzenia jest nadmierne gromadzenie się Phe i fenyloketonów (hiperfenyloalaninemia, HPA) we krwi, płynach ustrojowych i innych tkankach, prowadzące do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, manifestującego się upośledzeniem umysłowym i różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi.

Fenyloketonuria należy do chorób rzadkich. W Polsce PKU występuje ze średnią częstością ok. 1:7500 żywych urodzeń, co oznacza, że rocznie rodzi się około 60 dzieci chorych na PKU, a co 46 osoba dorosła jest nosicielem zmutowanego genu. W południowo-wschodniej części kraju częstość jest nieco wyższa i wynosi ok. 1:6500, podczas gdy w Wielkopolsce kształtuje się na poziomie 1:10000.

Stosownie do przepisów ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,



warunkiem kwalifikacji do osobnej grupy limitowej jest istotna różnica efektu zdrowotnego.

Dowody naukowe

W wyniku analizy wniosku Rada stwierdza, że brak badań oceniających technologię wnioskowaną – PKU GMPPro, w związku z czym nie ma możliwości przedstawienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bezpośrednio odnoszących się do ww. preparatu. Wszystkie przedstawione w ramach AKL wyniki dotyczą innych preparatów opartych o glikomakropeptyd, które od preparatu wnioskowanego różnią się składem, formacją oraz smakiem. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się potraktowanie przedstawionych w ramach analizy klinicznej wyników wyłącznie poglądowo, mając na względzie brak ścisłego przełożenia na preparat PKU GMPPro.

W większości badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy dietą GMP i dietą L-AA odnośnie do stężenia Phe we krwi i w osoczu. W 2 badaniach (Ney 2016, Daly 2019b) obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia Phe w osoczu lub krwi u osób przyjmujących dietę opartą na GMP, w porównaniu z osobami stosującymi dietę L-AA. Należy mieć na uwadze, iż preparaty oparte o glikomakropeptyd są produktami ubogofenyloalaninowymi, natomiast preparaty L-AA – bezfenyloalaninowymi, w związku z czym ich wpływ na poziom stężenia fenylalaniny w osoczu będzie odmienny. W większości porównań między GMP i L-AA obserwowano brak istotnej statystycznie różnicy odnośnie do końcowego stężenia Tyr we krwi lub osoczu. Spożycie składników odżywczych było porównywalne w obu grupach odnośnie do dziennej wartości energetycznej i wartości spożytego białka, a także tłuszczów i węglowodanów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do zmian parametrów antropometrycznych.

W zakresie akceptowalności stosowanej diety uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi rodzajami produktów na korzyść GMP względem L-AA odnośnie do cech związanych z łatwością przygotowania, łatwością stosowania poza domem i większą preferencją w stosunku do smaku (Ney 2016) oraz mniejszą uciążliwością związaną z oddechem z ust (Tiele 2019).

Problem ekonomiczny

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie produktu PKU GMPPro z syntetycznymi preparatami białkozastępczymi, bezfenyloalaninowymi, nieskondensowanymi (Easiphen, Milupa PKU 2 mix, Comida PKU B formula, Comida PKU B formula Chocolate, Comida PKU B formula Strawberry, Milupa PKU 2 shake, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP, XP Maxamum, Milupa PKU 3 tempora) i skondensowanymi (Milupa PKU 3, Milupa PKU 3 advanta, Milupa PKU 2 prima, Milupa PKU 2 secunda, Lophlex, PKU Lophlex LQ, PKU Cooler 10, PKU Cooler 15, PKU Cooler 20, PKU Express 15, PKU Express 20).

Z uwagi na brak badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji i wybranych komparatorów przyjęcie takiej strategii analitycznej budzi zastrzeżenia. Brak dowodów na skuteczność środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) PKU GMPro stanowi poważne ograniczenie analizy ekonomicznej, gdyż żadna z technik analitycznych (tj. analiza użyteczności kosztów, analiza minimalizacji kosztów lub analiza konsekwencji kosztów) nie ma w powyższym przypadku zastosowania. Zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza weryfikacyjna Agencji musi zawierać analizę ekonomiczną, w związku z powyższym w zaistniałej sytuacji przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wydaje się być jedynym rozwiązaniem i spełnieniem formalnego warunku.

Koszt 1 g ekwiwalentu białka w PKU GMPro wynosi [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej, natomiast w przypadku komparatorów koszt ten wynosi od 1,13 zł (śsspż Phenyl-Free 2HP) do 2,99 zł (śsspż Milupa PKU 3 tempora) w perspektywie płatnika publicznego oraz od 1,15 zł (śsspż Phenyl-Free 2HP) do 3,22 zł (śsspż Milupa PKU 2 mix) w perspektywie wspólnej, przy czym w perspektywie NFZ w przypadku 19 komparatorów koszt ten jest [redacted] niż koszt PKU GMPro ([redacted] natomiast w przypadku 2 komparatorów).

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na [redacted] wydatków o [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Główne argumenty decyzji

Brak jest badań oceniających technologię wnioskowaną – PKU GMPro, w związku z czym nie ma możliwości przedstawienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bezpośrednio odnoszących się do ww. preparatu. Wszystkie przedstawione w ramach AKL wyniki dotyczą innych preparatów opartych o glikomakropeptyd, które od preparatu wnioskowanego różnią się składem, formulacją oraz smakiem. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się potraktowanie przedstawionych w ramach analizy klinicznej wyników wyłącznie poglądowo, mając na względzie brak ścisłego przełożenia na preparat PKU GMPro.

Warunkiem kwalifikacji do osobnej grupy limitowej jest istotna różnica efektu zdrowotnego. Rada uważa, że w przypadku PKU GMPro (o smaku waniliowym) nie ma dowodów, że odmienna zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, w stosunku do preparatów już refundowanych.

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 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.20.2020 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego PKU GMPPro we wskazaniu: Fenylketonuria u pacjentów powyżej 12. roku życia”. Data ukończenia: 04.02.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 19/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku

w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884,*
- *Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab. (14 x 1), kod EAN: 05909990975853,*

we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%.

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne [redacted] instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zawarciu umowy cenowo-wolumenowej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt Forxiga ma zarejestrowane wskazanie do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Lek nie był dotąd opiniowany we wnioskowanym wskazaniu.

Dowody naukowe

Dobrej jakości randomizowane próby kliniczne i ich meta-analizy wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zmniejszeniu ryzyka poważnych



zdarzeń sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonów sercowo-naczyniowych.

Problem ekonomiczny

Stosowanie dapagliflozyny w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Wszystkie oszacowane wartości ICUR są niższe od aktualnego prognozy użyteczności kosztowej, ale jednocześnie, ze względu przewidywaną dużą liczbę chorych ze wskazaniami do przyjmowania leku, szacowane obciążenie płatnika publicznego jest wysokie. Prezentowane oszacowania w tym zakresie obarczone są dodatkowo dużym marginesem niepewności, związanym z możliwym niedoszacowaniem liczebności populacji docelowej.

Główne argumenty decyzji

Skuteczność kliniczna i użyteczność kosztowa uzasadniają refundację leku we wnioskowanym wskazaniu. Ryzyko związane z dużą i prawdopodobnie niedoszacowaną populacją chorych można ograniczyć za pomocą instrumentu dzielenia ryzyka w postaci umowy cenowo-wolumenowej.

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 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.21.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów”. Data ukończenia: 4 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 20/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku
w sprawie oceny leku Alunbrig (brigatinibum) w ramach programu
lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
brygatynibem (ICD-10 C 34)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 180 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119956,*
- *Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 90 mg; 180 mg, 28, tabl., (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg), EAN: 07038319119987,*
- *Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 90 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119963,*
- *Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 30 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119970,*

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca brygatynibem (ICD-10 C 34)”, 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

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych). Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet.

Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanzacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Zidentyfikowany po raz pierwszy w NDRP w 2007 roku onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłoniaka (ALK) jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. Rearanzację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków NDRP,



a w typie gruczołowym z częstością 4–6%, niezależnie od rasy. Pomimo relatywnie niskiej częstotliwości występowania połączenia EML4-ALK wydaje się istotne standardowe wykonywanie badań w kierunku wykrycia rearanżacji ALK, ponieważ jej obecność w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie inhibitorami ALK.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do oceny skuteczności klinicznej włączono 3 badania:

- ALTA-1L – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu (BRG) z kryzotynibem (CRZ), stosowanych u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK (dopuszczalne stosowanie wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej),
- ALEX – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo alektynibu (ALC) z kryzotynibem (CRZ), stosowanych u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK (dopuszczalna wcześniejsza radioterapia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania),
- ALESIA – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo alektynibu (ALC) z kryzotynibem (CRZ), stosowanych u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK (dopuszczalna wcześniejsza radioterapia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania).

Porównanie bezpośrednio brygatynibu (BRG) z kryzotynibem (CRZ)

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się z istotną statystycznie, 51-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie BRG była dłuższa niż w grupie CRZ (w ocenie niezależnej zaślepionej komisji w drugiej analizie pośredniej wyniosła 24,0 miesiące w grupie BRG oraz 11,0 miesięcy w grupie CRZ).

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe. Do czasu pierwszej, jak i drugiej analizy pośredniej do badania ALTA-1L w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a różnica pomiędzy BRG i CRZ nie była istotna statystycznie.

Stosowanie BRG w porównaniu do CRZ przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania potwierdzonej (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) ogólnej odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną potwierdzoną odpowiedź na leczenie był większy w grupie BRG niż w grupie CRZ.

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną poprzez estymowaną różnicę średnich zmian względem wartości początkowych:

- w ramach skali oceny czynnościowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego oraz
- w ramach skali oceny objawowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do objawów choroby obejmujących: zmęczenie, nudności i wymioty, utratę apetytu oraz zaparcia.

Porównanie pośrednie brygatynibu (BRG) z alektynibem (ALC)

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi BRG oraz leczonymi ALC, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, potwierdzanego zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza.

Zarówno w badaniu ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ, jak i w badaniu ALEX dla porównania ALC vs CRZ dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe, a zatem również wyniki porównania pośredniego cechują się dużą niepewnością. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG a ALC w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów.

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Czas do pogorszenia objawów: w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do czasu do pogorszenia objawów w ramach globalnej oceny stanu zdrowia EORTC QLQ-C30. Stosowanie BRG w porównaniu do ALC wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do duszności ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu stosuje się:

- ESMO: w I linii – kryzotynib, cerytynib, alektynib, brygatynib; w II i kolejnych liniach pacjent z ocenianym wskazaniem powinien otrzymać inhibitor kinazy ALK nowej generacji jako terapię następnej linii, jeżeli nie otrzymał go wcześniej,

- *NCCN: alektynib (preferowany), brygatynib (preferowany), lorlatynib (preferowany), cerytynib (jako inny rekomendowany) lub kryzotynib (przydatny w niektórych okolicznościach). W wytycznych wskazano, że w sytuacji, gdy identyfikacja rearanżacji genu ALK została dokonana podczas już trwającej terapii systemowej, innej niż leczenie inhibitorem kinazy ALK, można rozważyć jej dokończenie (łącznie z fazą podtrzymującą) lub jej przerwanie,*
- *PTOK: I linia leczenia – jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (nie wymieniono jakie).*

W opinii KK w dziedzinie onkologii klinicznej, aktualnie stosowane w ocenianej populacji są: alektynib, kryzotynib oraz cerytynib (alektynib został wyszczególniony jako technologia o największej skuteczności).

W opinii KW w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie), aktualnie stosowane w ocenianej populacji są: leczenie objawowe, chemioterapia, alektynib i cerytynib.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio brygatynibu z kryzotynibem

Zdarzenia niepożądane ogółem

W momencie drugiej analizy pośredniej mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była prawie 3-krotnie dłuższa niż na CRZ (24,3 mies. vs 8,4 mies.). Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i CRZ w zakresie ryzyka wystąpienia:

- *zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem,*
- *zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia uznanych za związane z leczeniem,*
- *zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia prowadzących do zaprzestania terapii,*
- *zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia prowadzących do zgonu,*
- *a także poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem.*

Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- *zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do redukcji dawki leku,*
- *zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do tymczasowego odstawienia leku,*

- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ≥ 3 . stopnia ogółem, w tym także uznanych za związane z leczeniem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem uznanych za związane z leczeniem.

Wśród pacjentów leczonych BRG w porównaniu do CRZ ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie większe w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia:

- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenia stężenia amylazy,
- nadciśnienia.

Terapia BRG w porównaniu do CRZ wiązała się zarazem z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia:

- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej.

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu progresji choroby było w grupie BRG istotnie statystycznie niższe niż w grupie CRZ. Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy BRG i CRZ odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonu.

W porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem. W grupie BRG istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu ALC było ryzyko wystąpienia:

- zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia,
- zdarzenia niepożądane prowadzących do redukcji dawki leku,
- zdarzenia niepożądane prowadzących do tymczasowego odstawienia leku.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

BRG vs CRZ



BRG vs ALC



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują [redacted] w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w wariantcie z uwzględnieniem RSS [redacted]

Natomiast, w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniki wskazują [redacted]

Analiza wrażliwości

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wynoszą odpowiednio [redacted]

W wariantcie maksymalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio [redacted]

[redacted] (wariant bez RSS).

Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) koszty inkrementalne w wariantcie maksymalnym analizy wynoszą odpowiednio [redacted]

[redacted] (wariant bez RSS).

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem Rady, przemawiającym za pozytywną opinią w zakresie objęcia refundacją leku brygatynib, jest jego skuteczność kliniczna i [redacted]

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 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.51.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Alunbrig (brygatynib) we wskazaniu: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)«”. Data ukończenia: 5 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma 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: Takeda Pharma Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 21/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Petnidan Saft (ethosuximidum), Petinimid (ethosuximidum), Zarontin (ethosuximidum) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leków:

- *Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,*
- *Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,*
- *Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,*

we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkty lecznicze Petnidan Saft, Petinimid oraz Zarontin, zawierające substancję czynną etosuksymid, syrop á 50 mg/ml, nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej; do tej pory sprowadzane były w ramach importu docelowego.

Problem zdrowotny

Padaczka (ICD-10: G40) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Charakteryzuje się występowaniem nieprovokowanych napadów, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie. Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

Napady pierwotnie uogólnione powodują od razu utratę przytomności. Do napadów uogólnionych zalicza się napady nieświadomości, napady miokloniczne, napady kloniczne, napady toniczne, napady toniczno-kloniczne oraz napady atoniczne astatyczne. Napady nieświadomości (z fr. petit mal) cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości bez utraty postawy, trwającą kilka sekund, z szybkim powrotem świadomości.



W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych.

Dowody naukowe

Do analizy włączono jeden przegląd systematyczny Cochrane - Brigo 2017, randomizowane badanie Sato 1982 oraz opis serii przypadków Rowan 1983. Według przeglądu Cochrane, zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia, etosuksymid stanowi optymalną monoterapię początkową dla dzieci i młodzieży z napadami nieświadomości. Natomiast według Rowan 1983, dodanie etosuksymidu do standardowego leczenia (walproinian, fenytoina, karbamazepina) pozwoliło całkowicie uniknąć występowania napadów. Większość odnalezionych rekomendacji wskazuje, że etosuksymid powinien być stosowany głównie w pierwszej linii leczenia oraz w terapii dodanej w leczeniu napadów nieświadomości i jest to jedyny rodzaj napadów, które należy leczyć przy jego zastosowaniu (PTN 2020: Etosuksymid jest zalecany jedynie w I linii leczenia chorych z napadami nieświadomości; NICE 2012 (aktualizacja 2020): Etosuksymid jest zalecany u dzieci i młodzieży z padaczką lekooporną, u których występują napady nieświadomości).

Działania niepożądane, występujące nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów, to: zmniejszenie apetytu, bóle głowy, niepokój, trudności w kontrolowaniu ruchów, zawroty głowy, senność, bóle brzucha i skurcze, nudności, wymioty, wysypka skórna, pokrzywka. Podczas leczenia etosuksymidem zgłoszono też występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i reakcji polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Problem ekonomiczny

W 2019 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na refundację w przypadku 37 wniosków dotyczących Petnidan Saft (zrefundowano 274 opakowania), 27 wniosków dotyczących Petinimidu (zrefundowano 213 opakowań), 0 wniosków dotyczących Zarontinu (zrefundowano 0 opakowań). Łącznie w 2019 r. zrefundowano 487 opakowań leków zawierających etosuksymid w postaci syropu 50 mg/ml w opakowaniu 250 ml (produkty lecznicze Petnidan Saft i Petinimid). Kwota refundacji w 2019 r. wyniosła 66 559,37 zł. (wydatki poniesione przez płatnika były prawdopodobnie wyższe z powodu nieuwzględnienia marż detalicznych).

Główne argumenty decyzji

Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej etosuksymid (Petinimid) jest skuteczną terapią w leczeniu padaczki lekoopornej z napadami nieświadomości. Zastosowanie preparatu w formie syropu stanowi najlepsze rozwiązanie dla najmłodszych pacjentów. W Polsce jest finansowany ze środków publicznych jedynie Petinimid w kapsułkach.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.3.2021 „Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)”. Data ukończenia: 11 lutego 2021



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 22/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy)
we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde á 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa zwana jest rzadką chorobą, występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców, ponad 300 pacjentów zostało do tej pory zdiagnozowanych na świecie. Polega ona na mutacji genu 27-hydroksylazy sterolu (CYP27). Powoduje to deficytu enzymu (27 – hydroksylazy sterolu), w wyniku czego spichrzane są cholestanol i cholesterol.

U pacjentów mogą występować różne objawy kliniczne: obustronna zaćma i przewlekła biegunka w dzieciństwie, a następnie pojawienie się neurologicznych objawów w wieku dorosłym - zaburzenia poznawcze, zaburzenia motoryczne.

Obraz kliniczny waha się od prawie bezobjawowego we wczesnym dzieciństwie do ciężkiej niepełnosprawności w wieku dorosłym. Biegunka niemowlęca i zaćma młodzieńcza to najwcześniejsze objawy pojawiające się w dzieciństwie.

Kwas chenodeoksycholowy jest wskazany w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat i u osób dorosłych.

Dowody naukowe

Wskazują na dużą skuteczność w normalizacji wskaźników biochemicznych i słabiej udokumentowany wpływ na odchylenia kliniczne.

Problem ekonomiczny

Mały wpływ na budżet. W 2020 roku sprowadzono do Polski w ramach importu docelowego 34 opakowania dla 5 unikalnych numerów PESEL na sumę 2 118 200 PLN.



Główne argumenty decyzji

- *Choroba rzadka,*
- *Lek ma status sierocy,*
- *Rekomendacja wytycznych,*
- *Duża skuteczność w normalizacji wskaźników biochemicznych,*
- *Mały wpływ na budżet.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.6.2021 „Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta”. Data ukończenia: 11 lutego 2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 33/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Aranesp (darbepoetyna alfa) we wskazaniu: przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonokrwinkowa (ICD-10: D60.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Aranesp (darbepoetyna alfa), roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułkostrzykawce, 500 µg/ml, 1 amp.-strz. po 1 ml, we wskazaniu: przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonokrwinkowa (ICD-10: D60.0).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy chorej z ostrą białaczką szpikową mielomonocytową, po transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego w styczniu 2020 r. Pacjentka jest w dobrym stanie ogólnym (ECOG 1), w całkowitej remisji choroby podstawowej. Białaczka mielomonocytowa, FLT3-, NPM1-, CEBPA-, była prawdopodobnie wtórna do wcześniejszego leczenia, karyotyp złożony, rozpoznana w sierpniu 2019 r. Sposób leczenia: indukcja DAC, 2 konsolidacje HDArAc oraz 1 konsolidacja wg PALG/AML1/2016 z redukcją dawki z powodu przedłużającej się cytopenii. Leczenie bez istotnych powikłań, poza infekcjami górnych dróg oddechowych. Transplantacja komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy niespokrewnionego z dużą niezgodnością w układzie ABO. Po transplantacji rozwinęła się aplazja czysto czerwonokrwinkowa, nie reagująca na odstawienie leczenia immunosupresyjnego. Chora wymaga przetoczeń KKCz co ok. 3 tygodnie. Omawiane wskazanie do darbepoetyny jest pozarejestacyjne.

Przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonokrwinkowa jest to wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (ang. pure red cell aplasia –PRCA), polegająca na znacznym zmniejszeniu wytwarzania erytrocytów w szpiku (erytoblasty <0,5%) i liczby retikulocytów we krwi obwodowej (<1%), bez zmian w innych liniach komórkowych. PRCA może wystąpić po allo-HCT, gdy u biorcy występują przeciwciała przeciwko erytrocytom dawcy. Według opinii KW w dziedzinie



hematologii, załączonej do wniosku RDTL, duże zapotrzebowanie na przetoczenia krwinek czerwonych, wiąże się ze wzrastającym ryzykiem powikłań związanych z przetadowaniem żelazem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dowody na skuteczność darbepoetyny w PRCA u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych są bardzo skąpe i niejednoznaczne. Publikacja Kochuparambil 2014 (abstrakt konferencyjny) jest to retrospektywna analiza częstości występowania i przebiegu PRCA (N=12), u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (N=886), poddanych ASCT w Klinice Mayo. Mediana czasu do diagnozy potransplantacyjnego PRCA (PT-PRCA) wyniosła 42 dni (zakres 23-67 dni). Pacjenci początkowo byli leczeni schematami immunosupresyjnymi i darbepoetyną (w publikacji nie podano dawkowania). Mediana czasu do wyleczenia PT-RCTA wyniosła 113 dni (zakres 13-429 dni). Spośród 12 pacjentów z PRCA, które wystąpiło po allo-HSCT, darbepoetynę w monoterapii zastosowano u dwóch pacjentów. U pacjentów tych czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 18 i 13 dni, liczba przetoczeń KKCz od momentu diagnozy PRCA w obu przypadkach wyniosła 4. U 1 pacjenta z AML zastosowano darbepoetynę, a następnie rytuksymab. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 429 dni, liczba przetoczeń KKCz od momentu diagnozy PRCA wyniosła 72. Wyniki przeglądu Marco-Ayala 2020 są niejednoznaczne. W części badań włączonych do przeglądu terapia EPO była skuteczna (Heyll1991, Paltiel 1993, Ohashi1994, Santamaría1997). W innych badaniach nie wykazano skuteczności pochodnych erytropoetyny (Badros2002, Zhu2002, Zhidong2012, Bavaro 1999, Yamaguchi2002).

Bezpieczeństwo stosowania

Darbepoetyna jest lekiem bezpiecznym i dobrze znanym ze stosowania w innych wskazaniach, np. u pacjentów dializowanych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Aranesp. Tym samym, dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Według załączonej do wniosku RDTL opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, leczenie darbepoetyną stanowi najbardziej bezpieczną opcję leczenia dla pacjentki.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii wynosi ok. ████████ netto (██████████) i jest ████████ od kosztu wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ. Technologiami alternatywnymi w stosunku do ocenianej są inne analogi erytropoetyny. Koszt 3-miesięcznej terapii epoetyną alfa, oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ i opisanych założeń, wynosi

13 608 PLN brutto, a analogicznie oszacowany koszt terapii epoetyną beta to ok. 17 770 PLN brutto. [REDACTED]

[REDACTED]. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na nieznaną porozumień cenowych zawartych przez NFZ w przypadku leków Binocrit i NeoRecormon oraz na przyjęte założenia.

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

Koszt 3-miesięcznego leczenia darbepoetyną nie przekroczy [REDACTED] zł. Podobnych pacjentów może być w Polsce 5/rok. Ich leczenie darbepoetyną nie przekroczy [REDACTED] zł.

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

Zgodnie z ogólnoeuropejskimi wytycznymi EBMT Handbook 2019 i przywołaną w wytycznych publikacją Worel (2016), w przypadku PRCA występującego po allo-HSCT od dawcy z niezgodnością w układzie ABO, zastosowane mogą zostać następujące opcje terapeutyczne: erytropoetyna, plazmafereza i immunoadsorpcja, stopniowe zmniejszanie dawki leków immunosupresyjnych lub infuzja limfocytów dawcy. W niektórych przypadkach wykazano skuteczność rytuksymabu. Wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia PRCA.

Odnalezione zalecenia kliniczne nie wskazują konkretnych produktów leczniczych stosowanych w celu pobudzenia erytropoezy. W związku z powyższym, jako komparator dla darbepoetyny alfa zdecydowano się uznać wszystkie dostępne na polskim rynku analogi erytropoetyny. Darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i większą aktywnością biologiczną. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny. Eliminacja darbepoetyny alfa z krążenia jest wolniejsza, a czas półtrwania 3-krotnie dłuższy (można ją podawać raz w tygodniu).

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.412.5.2021 „Aranesp (darbepoetyna alfa) we wskazaniu: przewlekła nabyta czysta aplazja czerwonych krwinek (ICD-10: D60.0)”. Data ukończenia: 10 lutego 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen 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: Amgen Europe B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 34/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku
o projekcie programu „Program rehabilitacji leczniczej
dla mieszkańców województwa łódzkiego w zakresie chorób grzbietu
i kręgosłupa, do których predysponuje lub nasila objawy siedzący
charakter pracy”

Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program rehabilitacji leczniczej dla mieszkańców województwa łódzkiego w zakresie chorób grzbietu i kręgosłupa, do których predysponuje lub nasila objawy siedzący charakter pracy”, pod warunkiem obniżenia kosztów pośrednich oraz pełnego zabezpieczenia przed podwójnym płaceniem w ramach NFZ i ZUS, a także ujednoczenia grupy docelowej. Dodatkowo należy doprecyzować niektóre zapisy organizacyjne.

Uzasadnienie

Oceniany program jest napisany dobrze i odnosi się do konkretnego, dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego. Jest jednak bardzo kosztowny. Wnioskodawca w opisie problemu zdrowotnego wskazuje na „wybrane choroby układu kostno-stawowego, mięśniowego i tkanki łącznej do których predysponuje lub nasila objawy siedzący charakter pracy”. W formie tabelarycznej przedstawia kody Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10: M45-M49 – choroby kręgosłupa oraz M50-M54 – inne choroby grzbietu, których będzie dotyczyła interwencja.

Tak sformułowana grupa nie obejmuje w ogóle chorych z problemami tkanki łącznej, gdzie ICD-10 rozpoczyna się od M00 a kończy na M99, a wymienione w programie ICD-10 dotyczą tylko wybranych schorzeń kręgosłupa i nie mają nic wspólnego z chorobami tkanki łącznej, wobec czego grupa docelowa wymaga przemodelowania.

Autorzy programu wskazali opis: spondylozy, zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa, stenozy, dyskopatii, guzków Schmorla, bólów grzbietu, rwyramiennej i kulszowej, bólów okolicy lędźwiowej, bólów kręgosłupa piersiowego oraz innych zespołów bólowych pomijając wymieniony w opisie programu wątek chorób tkanki łącznej. Dodatkowo mierniki efektywności wymagają uzasadnienia wartości, jakie mają osiągnąć.



Ponadto, ze względu na interwencje identyczne jak dostępne w ramach innych finansowanych z innych źródeł usług, wymaga uściślenia obowiązków monitorowania i unikania podwójnej płatności za usługi rehabilitacji w ramach NFZ i prewencji rentowej ZUS.

Składanie odpowiedzialności na ręce uczestników programu w postaci oświadczeń może nie zapobiegać nadużyciom.

Powinno wykształcić się mechanizm, za pomocą platformy CEZ i ZUS, kontroli dostępu do usług i umożliwiać udział tylko w przypadkach, gdy takie usługi nie są zgłoszone w powyższych rejestrach.

Są to sposoby w pełni sprawdzalne przez lekarzy kwalifikujących do programu, którzy taki dostęp powinni posiadać obligatoryjnie.

Dodatkowo, wymaga doprecyzowania zapis że w sytuacji przypadków ciężkich lub takich, które nie kwalifikują się do leczenia zachowawczego, uczestnik zostanie skierowany do leczenia w ramach ubezpieczenia zdrowotnego. W programie nie określono dalszego postępowania z tą grupą uczestników, co stwarza zagrożenie pozostawieniem wielu pacjentów bez opieki.

Wysokie koszty pośrednie wymagają dostosowania do ogólnoprzyjętych zasad finansowania, bo proponowane znacznie przewyższają ich procentowy udział w całości projektu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 8 pkt 3, w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 3 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 raportu nr: OT.441.155.2020 „Program rehabilitacji leczniczej dla mieszkańców województwa łódzkiego w zakresie chorób grzbietu i kręgosłupa, do których predysponuje lub nasila objawy siedzący charakter pracy” realizowany przez: województwo łódzkie, Warszawa, luty 2021, Aneksu „Programy z zakresu rehabilitacji niepełnosprawnych i zagrożonych niepełnosprawnością dorosłych oraz dzieci i młodzieży – wspólne podstawy oceny” z sierpnia 2016 oraz Raportu w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów: „Profilaktyka przewlekłych bólów kręgosłupa” z lipca 2020.