



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.25.2021.MKZ

Protokół nr 23/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 31 maja 2021 roku
w formie wideokonferencji

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:07.

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

1. Anna Cieślik
2. Dariusz Jarnutowski
3. Adam Maciejczyk
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski
7. Tomasz Pasierski
8. Jakub Pawlikowski
9. Tomasz Romańczyk
10. Piotr Szymański

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lutathera (lutetium oxodotretidi) w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Lutathera (lutetium oxodotretidi) w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie szczepionki Infanrix hexa we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywoływanym przez Haemophilus influenzae typ b”.



7. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Olumiant (baricitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Xospata (gilteritinibi fumaras) w ramach programu lekowego: „Leczenie nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej gilteritynibem (ICD-10 C92.0)”.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, zespół jelitowej ucieczki białka, wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych, deficyt CPT1, deficyt MTP, hipertrójglicydemia, acyduria malonowa, acyduria metylomalonowa, zespół Alagille'a, wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG, chłonkotok, niedobór lipazy lipoproteinowej, cytrulinemia typu II, deficyt CACT.
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie leku Darzalex, w związku z czym podczas głosowań nad pkt. 4 i 5 porządku obrad jego głos liczony będzie jako wstrzymujący. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

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

Ad 2. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Lutathera (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia radioizotopowego dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki.

Rada wysłuchała dopuszczonych do udziału przedstawiciela pacjentów oraz eksperta, którzy przedstawili swoje stanowisko w zakresie oceny leków objętych 2 i 3 punktem porządku obrad oraz odpowiadali na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska Rady uczestniczyli: Adam Maciejczyk, Rafał Niżankowski, Michał Myśliwiec, Jakub Pawlikowski, Kamila Malinowska, Piotr Szymański, Anna Cieślik, Tomasz Pasierski oraz Tomasz Romańczyk.

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

Ad 3. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Lutathera (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT), a propozycję stanowiska Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

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

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowania, w wyniku których Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu),

Ad 4. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Darzalex (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Rada wysłuchała dopuszczonych do udziału przedstawiciela pacjentów, którzy przedstawili swoje stanowisko w zakresie oceny leków objętych 4 i 5 punktem porządku obrad oraz odpowiadali na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji głos zabrali Rafał Niżankowski oraz Adam Maciejczyk.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, 1 głos wstrzymujący z uwag na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Darzalex (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji głos zabrali: Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk, Tomasz Pasierski oraz Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, 1 głos wstrzymujący z uwag na zgłoszony konflikt interesów) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji streścił raport w sprawie szczepionki Infanrix hexa (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typ b.

Propozycję stanowiska Rady przedstawiła Anna Cieślik.

W dyskusji i formułowaniu ostatecznej wersji stanowiska głos zabrali: Rafał Niżankowski, Anna Cieślik, Piotr Szymański oraz Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Olumiant (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia eumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Michał Myśliwiec.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska głos zabrali Rafał Niżankowski oraz Michał Myśliwiec.

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

Ad 8. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Xospata (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dyskusji i formułowaniu ostatecznej treści stanowiska głos zabrali: Michał Myśliwiec, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Jakub Pawlikowski, Tomasz Romańczyk oraz Adam Maciejczyk.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 2 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji streścił raport w sprawie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil (import docelowy) we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt

dehydrogenazy pirogronianu, zespół jelitowej ucieczki białka, wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych, deficyt CPT1, deficyt MTP, hipertrójglicydemia, acyduria malonowa, acyduria metylomalonowa, zespół Alagille'a, wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG, chłonek, niedobór lipazy lipoproteinowej, cytrulinemia typu II, deficyt CACT.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Romańczyk.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska głos zabrali: Tomasz Pasierski, Michał Myśliwiec, Rafał Niżankowski, Tomasz Romańczyk

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:37.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 58/2021 z dnia 31 maja 2021 roku
w sprawie oceny leku Lutathera (lutetium oxodotreotidi)
w ramach programu lekowego
„Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego
guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lutathera (lutetium oxodotreotidi) w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki wykorzystuje się szeroki wachlarz technologii medycznych. Podstawowe znaczenie ma chirurgiczne usuwanie guza pierwotnego, operacje zmian przerzutowych oraz chirurgiczne leczenie cytoredukcyjne. Stosowane są analogi somatostatyny. W szczególnych postaciach używane są inhibitory pompy protonowej oraz diazoksyd. Stosuje się radio- i chemoembolizację oraz ablację. W chemioterapii stosowany jest temozolomid, kapacytabina, cis- i karboplatyna oraz etopozyd. Stosowane są też leki antyproliferacyjne ewerolimus i sunitynib.

Leczenie radiofarmaceutykami DOTATATE znakowanymi Lutetem 177 stosowane jest najczęściej po niepowodzeniu terapii analogami somatostatyny, niepowodzeniu chemioterapii lub lekami ukierunkowanymi molekularnie, u dorosłych z nieoperacyjnymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2) guzami z ekspresją receptorów somatostatyny lub z przerzutami.

Aktualnie NFZ finansuje już leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny w leczeniu szpitalnym, w ramach katalogu radioterapii:

- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047”;*
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych - dotatate znakowane Y 90 - 2960 - 3700 MBq - 5.07.01.0000043”;*



- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych DOTATATE znakowane 90Y - 7 400 MBq - 5.07.01.0000044”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Y90 i Lu177 - 1850/1850 MBq - 5.07.01.0000045”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych mieszaniną - DOTATATE znakowane 90Y i 177Lu - 3 700 / 3 700 MBq - 5.07.01.0000046”.

Wprowadzenie proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego skutkować musi wyłączeniem możliwości stosowania pierwszego z w/w świadczeń, czyli leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047.

Lutatera może być stosowana w ramach w/w świadczenia.

Dowody naukowe

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność 177Lu-DOTATATE z ewerolimusem lub sunitynibem we wnioskowanym wskazaniu.

Dostępne są jedynie dwa badania 177Lu-DOTATATE we wnioskowanym wskazaniu oba bez grupy kontrolnej - retrospektywna analiza Zandee 2019 oraz analizę jednoramienną próby ERASMUS, której wyniki znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera oraz Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR) EMA, ale przeszukanie baz literaturowych nie ujawniło publikacji danych z tego badania w recenzowanym czasopiśmie.

Retrospektywna analiza danych Zandee 2019 dotyczy 34 pacjentów leczonych w jednym ośrodku. Wśród ocenianych punktów końcowych [redacted]. Leczenie prowadzone w ramach procedury „compassionate use” w jednym ośrodku było podstawą analizy ERASMUS, jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany był [redacted]. Brak grupy kontrolnej z alternatywnym leczeniem nie pozwala na wiarygodną ocenę tej grupy. Zaproponowana przez Wnioskodawcę analiza pośrednią jest zbyt mało wiarygodna aby wnioskować na podstawie jej rynków.

Problem ekonomiczny

Proponowana przez wnioskodawcę cena preparatu Lutathera jest [redacted] od dotychczas stosowanej w Polsce terapii izotopowej.

Główne argumenty decyzji

Produkt leczniczy Lutathera może być stosowany w leczeniu szpitalnym w ramach aktualnie obowiązującego katalogu radioterapii.

Nie ma uzasadnienia tworzenia programu lekowego, w szczególności, gdy 4 krajowe ośrodki stosowały od dawna w tym wskazaniu leczenie radioizotopowe mają duże doświadczenie w prowadzeniu terapii.

Dowody naukowe są bardzo niskiej jakości.

Rekomendacje sześciu agencji HTA / instytucji eksperckich nie są w większości korzystne dla wnioskowanego produktu. Trzy są negatywne (CADTH 2019, HAS 2018 i NCPE 2020), jedna pozytywna (SMC 2018), jedna pozytywna pod warunkiem dostarczenia leku zgodnie z ustaleniami handlowymi (NICE 2018) a TLV 2018 wskazuje na bardzo dużą niepewność danych.

Zdaniem Agencji w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez Agencję cena zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR () wynosi z perspektywy NFZ: bez RSS.

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 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.59.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lutathera (Lutetium (177Lu) oxodotreotidi) w ramach programu lekowego: »Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)«”; data ukończenia: 21.05.2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (*Advanced Accelerator Applications S.A.*).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*Advanced Accelerator Applications S.A.*) 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: (*Advanced Accelerator Applications S.A.*).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 59/2021 z dnia 31 maja 2021 roku
w sprawie oceny leku Lutathera (lutetium oxodotreotidi)
w ramach programu lekowego
„Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego
guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się
ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lutathera (lutetium oxodotreotidi) w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

We wszystkich odnalezionych wytycznych, do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT) zaleca się kwalifikowanie pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego GEP-NET (G1 i G2), z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w scyntygrafii. Większość wytycznych przewiduje możliwość zastosowania PRRT w 2 linii leczenia, a wskazaniem jest progresja po terapii analogami somatostatyny SSA (PSGN 2017, ESMO 2020, NICE 2018, NCCN 2018, NANETS 2017, ENETS 2016).

W leczeniu nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego GEP-NET, NICE 2018 rekomenduje stosowanie lutetu 177 oksodotreotydu. W wytycznych polskich PSGN 2017 i PTOK 2013 wymieniono DOTATATE (DOTA-Tyr3-oktreotydu, DOTA-Tyr3-oktreotate znakowane lutetem 177). Wytyczne ESMO 2020 r. wskazują na dwa najczęściej stosowane peptydy PRRT: DOTATOC i DOTATATE. Coraz częściej preferowany jest 177Lu względem itru-90 (90Y) ze względu na mniejszą toksyczność dla nerek i możliwość wykonania scyntygrafii, a tym samym dozymetrii.

Aktualnie NFZ finansuje już leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny w leczeniu szpitalnym, w ramach katalogu radioterapii:



- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - dotatate znakowane Y 90 - 2960 - 3700 MBq - 5.07.01.0000043”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych DOTATATE znakowane 90Y - 7 400 MBq - 5.07.01.0000044”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Y90 i Lu177 - 1850/1850 MBq - 5.07.01.0000045”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych mieszanią - DOTATATE znakowane 90Y i 177Lu - 3 700 / 3 700 MBq - 5.07.01.0000046”.

Wprowadzenie proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego skutkować musiałoby niekorzystnym wyłączeniem możliwości stosowania pierwszego z w/w świadczeń, czyli leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047.

Dowody naukowe

Zidentyfikowano jedną próbę kliniczną z randomizacją - badanie NETTER-1 oraz zestawienie leczonych pacjentów bez grupy kontrolnej - ERASMUS. NETTER-1 jest wieloośrodkowym, otwartym, badaniem III fazy z randomizacją, porównującym leczenie Lutatherą (177 Lu-DOTATATE) z dużymi dawkami oktreotydu LAR u pacjentów z przerzutowymi lub zaawansowanymi, nieoperacyjnymi guzami neuroendokrylnymi ze środkowej części przjelita midgut, z ekspresją receptorów somatostatyny. Wykazało ono znamienne przewagę leczenia preparatem radioizotopowym nad leczeniem oktreotydem LAR zarówno w odniesieniu do PFS jak też OS. Jednak badanie to przedstawia porównanie Lutathera z nierefundowanym w Polsce komparatorem - Sandostatinem LAR a zatem jego wyniki nie są adekwatne do sytuacji w naszym kraju.

Badanie ERASMUS nie posiada grupy kontrolnej względem, której można by oceniać efekty leczenia.

Problem ekonomiczny

Proponowana przez wnioskodawcę cena preparatu Lutathera jest [redacted] od dotychczas stosowanej w Polsce terapii izotopowej.

Główne argumenty decyzji

Produkt leczniczy Lutathera aktualnie może być stosowany w leczeniu szpitalnym w ramach aktualnie obowiązującego katalogu radioterapii.

Nie ma uzasadnienia tworzenia programu lekowego, w szczególności, gdy 4 krajowe ośrodki stosowały od dawna w tym wskazaniu leczenie radioizotopowe mają duże doświadczenie w prowadzeniu terapii.

Dostępne badania naukowe są skąpe, w części niskiej jakości a w części nie odnoszące się do sytuacji decyzyjnej w Polsce. Niepewność wnioskowania na ich podstawie jest duża.

Koszt leczenia radioizotopowego guzów neuroendokrynych w przypadku refundacji Lutathery byłby niezwykle wysoki.

Zdaniem Agencji w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez Agencję cena zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR (lanreotyd i oktreatyd) wynosi z perspektywy NFZ:

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 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.60.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Lutathera (Lutetium (177Lu) oxodotretidii) w ramach programu lekowego »Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)«”; data ukończenia: 20.05.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (*Advanced Accelerator Applications S.A.*).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*Advanced Accelerator Applications S.A.*)
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: (*Advanced Accelerator Applications S.A.*).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 60/2021 z dnia 31 maja 2021 roku
w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka
plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Darzalex w postaci infuzji podskórnej nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie podlegał natomiast lek w formie do podania dożylnego. W 2018 r. pozytywnie oceniano zasadność objęcia refundacją produktu Darzalex w postaci do podania dożylnego we wskazaniu tożsamym z obecnie ocenianym. W ocenianym wniosku zaproponowano włączenie do programu podskórnej postaci leku Darzalex oraz [REDACTED].

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000 osób. Występuje nieco częściej u mężczyzn – ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków. W Polsce



wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat.

Dowody naukowe

Ponieważ nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność produktu leczniczego Darzalex w postaci podskórnej (SC) stosowanego w ramach schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) z uwzględnionym komparatorem, czyli lekiem Darzalex w postaci dożyłnej stosowanym w ramach schematu DVd, analizę kliniczną oparto o wynik randomizowanego badania klinicznego dotyczącego stosowania produktu Darzalex SC w monoterapii w porównaniu z lekiem Darzalex IV stosowanego w monoterapii (badanie o akronimie COLUMBA).

Skuteczność

Wyniki badania biorównoważności wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, punktów końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie (w tym m.in. ogólna odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź) pomiędzy ramionami badania tj. DARA SC vs DARA IV. Nie wykazano również IS różnic w zakresie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania podania daratumumabu w formie podskórnej w badaniu wyniósł 5 min. (mediana), a podania daratumumabu w formie dożyłnej 421 min., 255 min. oraz 205 min. odpowiednio dla 1., 2. oraz kolejnych infuzji.

W badaniu COLUMBA oceniono również satysfakcję z leczenia w ocenie pacjenta. Wyniki badania wskazały, że średnia ocena w domenie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzona z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire była wyższa wśród pacjentów leczonych DARA SC w porównaniu z oceną przeprowadzoną wśród pacjentów leczonych DARA IV.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała IS różnic w zakresie takich punktów końcowych jak: zgon, zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TEAE), TEAE stopnia 3. i wyżej, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE). W ramach analizy

bezpieczeństwa wykazano IS różnicę w zakresie częstości występowania reakcji związanych z infuzją ogółem na korzyść terapii DARA SC. Ponadto IS różnicę na korzyść DARA SC wykazano również w zakresie IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które w ramieniu DARA SC wystąpiły u 46% pacjentów, a w ramieniu DARA IV u 45% pacjentów, zaburzenia krwi i układu chłonnego, które wystąpiły u 42% i 40% pacjentów (w tym najczęściej niedokrwistość: 26% vs 23%), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 39% vs 44%. Wykazano, że zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia istotnie statystycznie rzadziej występują w ramieniu DARA SC w porównaniu do ramienia DARA IV.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 45% pacjentów grupie DARA SC oraz u 49% pacjentów w grupie DARA IV. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to zaburzenia krwi i układu chłonnego (DARA SC vs DARA IV, 30% vs 28%), małopłytkowość (14% w obydwu ramionach), neutropenia (13% vs 8%) oraz niedokrwistość (13% vs 14%). W badaniu wykazano, że neutropenia występuje częściej w ramieniu DARA SC niż w ramieniu DARA IV.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo DARA SC względem DARA IV stosowanych w ramach schematu DVd. Z tego względu wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił wyniki badania open-label CASTOR z najdłuższego okresu obserwacji oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w formie dożylniej stosowanego w ramach schematu DVd (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w porównaniu ze schematem Vd.

W badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 50,2 miesiąca wykazano, iż stosowanie schematu DVd wiąże się z IS o 69% niższym ryzykiem wystąpienia progresji, w porównaniu ze schematem Vd (16,7 mies. vs 7,1 mies). Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 85% pacjentów w ramieniu DVd vs 63% pacjentów w ramieniu Vd. Bardzo dobrą odpowiedź na leczenie osiągnęło odpowiednio 63% pacjentów i 29% pacjentów, a całkowitą odpowiedź na leczenie odpowiednio 30% pacjentów i 10% pacjentów. Wszystkie ww. wyniki były istotne statystycznie (dla wszystkich punktów końcowych $p < 0,0001$). Z powodu zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia przerwało leczenie 10% pacjentów w ramieniu DVd oraz 9% w ramieniu Vd.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Główne argumenty decyzji

Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością finansowania podskórnej postaci daratumumabumu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna, [redacted] oraz pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów.

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 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT. 4231.18.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytomowego (ICD-10 C90.0)«”; data ukończenia: 18.05.2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen -Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen -Cilag 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: (Janssen -Cilag Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 61/2021 z dnia 31 maja 2021 roku
w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka
plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu
z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości, z uwagi na spodziewane duże obciążenie budżetu płatnika publicznego, proponuje pogłębienie mechanizmu dzielenia ryzyka tak, aby koszt terapii być istotnie zmniejszony.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000 osób. Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków. W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).



Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat.

Celem analizy jest ocena zasadności wprowadzenia nowego programu lekowego - zastosowania daratumumabu (Darzalex) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Oceniany wniosek proponuje rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla daratumumabu, poprzez utworzenie nowego programu lekowego oraz włączenie go do istniejącej grupy limitowej „1187.0, Daratumumab”. Produkt leczniczy Darzalex jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”. Wskazanie to obejmuje zastosowanie leku Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego, u których:

- zastosowano jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia, lub*
- zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.*

W ramach aktualnego programu lekowego B.54 refundowane są jedynie dożylnie postacie leku Darzalex, forma podawana podskórną (roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml) nie jest aktualnie refundowany.

Dowody naukowe

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w ramach programu lekowego.

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie CASSIOPEIA (NCT02541383), wielośrodkowe, prowadzone bez zaślepienia. Badanie CASSIOPEIA oceniało skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo daratumumabu skojarzonego ze schematem VTD (bortezomib, talidomid

i deksametazon) w porównaniu z podawaniem tylko VTD w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Badanie CASSIOPEIA składa się z dwóch faz. Faza pierwsza obejmowała leczenie indukcyjnej i konsolidującej. Po leczeniu indukcyjnym pacjentom przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych i poddawano leczeniu konsolidującemu. Pacjenci osiągający odpowiedź na leczenie częściową lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu przystępowali do fazy 2 badania, w której po drugiej randomizacji pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą daratumumabem lub byli obserwowani bez leczenia podtrzymującego daratumumabem do progresji choroby, maksymalnie przez 2 lata.

Analiza skuteczności

Analizę skuteczności przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji – łącznie 1085 pacjentów: 543 w grupie D-VTD oraz 542 w grupie VTD.

Odnotowano większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (odpowiednio 28,9% vs 20,3% chorych). Szansa uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej po leczeniu konsolidującym była istotnie statystycznie o 60% większa w grupie przyjmującej Dara- VTD vs. VTD. Odnotowano również istotnie większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD, w zakresie niewystąpienia minimalnej choroby resztkowej po 100 dniach od ASCT, odpowiedzi całkowitej lub lepszej. Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgon, był istotnie, o 53% większa w grupie pacjentów leczonych D-VTD w porównaniu do grupy kontrolnej.

W grupie pacjentów otrzymujących D-VTD odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy VTD (2,6% vs 5,9%), obserwowane różnice były znamienne statystycznie. Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup.

Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie jakości życia po 100 dniach od ASCT pomiędzy porównywanymi terapiami w obrębie ogólnego stanu zdrowia (GHS, Global Health Status), użyteczności EQ-5D-5L i oceny VAS.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (populacja bezpieczeństwa) – łącznie 1074 pacjentów: 536 w grupie D-VTD oraz 538 w grupie VTD.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD odnotowano istotnie więcej hematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD. W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia: neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD raportowano większe odsetki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD, różnie jednak były nieistotne statystycznie. Wyjątek stanowiły nudności, gdzie ryzyko ich wystąpienia było o 25% większe u pacjentów leczonych D+VTD w porównaniu do VTD.

Analiza ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenianych grupach.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) i zdarzenia prowadzące do zgonu.

W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia neutropenii, natomiast ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej było o 60% mniejsze w grupie D-VTD w porównaniu do VTD.

W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano istotnie o 78% mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę wykonano przy użyciu techniki kosztów-użyteczności (CUA), w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy NFZ. Wnioskowaną technologię stosowaną w schemacie D-VTD porównywano ze schematem VTD.

Ograniczenia analizy ekonomicznej związane były głównie z brakiem dojrzałych danych klinicznych długookresowych i koniecznością ich ekstrapolacji na znacznie dłuższy okres czasu (mediana okresu obserwacji dla wykorzystanych w analizie ekonomicznej danych wynosiła 18,8 miesięcy).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu DVTd w miejsce schematu VTd jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w wariacie z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania DVTd vs VTd wyniósł [redacted] z RSS ([redacted] bez RSS). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY). Oszacowana w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR mieściła się w zakresie [redacted] w wariacie z RSS ([redacted] bez RSS).

W obu wariantach najmniejszą wartość ICUR uzyskano przy przyjęciu stóp dyskontowych równych 0%. Z kolei maksymalną wartość ICUR osiągnięto w przypadku skrócenia horyzontu analizy do 10 lat (prawie 3-krotny wzrost ICUR względem analizy podstawowej).

W wariancie z RSS dla pozostałych parametrów testowanych w analizie wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności DVT-D względem VTD w wariancie z RSS wynosi [redacted], zaś w wariancie bez RSS [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała zwiększenie wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumab), stosowanego w skojarzeniu ze schematem VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I (2022) i II (2023) roku analizy. Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I (2022) roku oraz [redacted] w II (2023) roku w wariancie bez RSS, natomiast w wariancie z RSS wydatki wzrosną [redacted].

Główne argumenty decyzji

Głównymi argumentami przemawiającymi za zasadnością finansowania przedstawionego schematu leczenia jest jego skuteczność kliniczna, szczególnie w zakresie czasu utrzymywania remisji po autoHCT (autotransplantacji), co jest podstawowym problemem terapeutycznym w szpiczaku.

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 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: 4231.10.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumabum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem«”; data ukończenia: 21.05.2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen -Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen -Cilag 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: (Janssen -Cilag Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 62/2021 z dnia 31 maja 2021 roku

w sprawie oceny leku Infanrix hexa we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typ b

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Infanrix hexa, szczepionka przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inaktywowana) (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiolek. proszku + 1 amp.-strzyk, 0,5 ml zawiesiny, kod EAN 5909990940455 we wskazaniu: Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), jako leku dostępnego w aptece na receptę w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%.*

Rada Przejrzystości akceptuje zaproponowany instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wnioskowane jest objęcie refundacją szczepionki Infanrix hexa w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę i wydawanie jej za odpłatnością 50%. Obecnie szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Hib odbywa się w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) i jest bezpłatne dla pacjentów. Wnioskodawca jako komparator dla Infanrix hexa we wszystkich analizach obrat wysokoskojarzone szczepionki 5w1 i 6w1 wskazując, iż wariant szczepień z użyciem szczepionek wysokoskojarzonych jest uwzględniony w Programie Szczepień Ochronnych na 2021 r. Dodatkowo wnioskodawca powołuje się na opinię Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii ws. zmian w PSO na 2019 r., w której zaproponowano wprowadzenie szczepionek wysokoskojarzonych



zawierających bezkomórkowy komponent krztuśca oraz fakt, iż wysokoskojarzone szczepionki 5w1 i 6w1 są uznawane za standard w światowych kalendarzach szczepień.

Zdaniem Agencji właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest również szczepionka 3w1 (z pełnokomórkowym komponentem krztuśca) oraz szczepionka 4w1 (z bezkomórkowym komponentem krztuśca).

Dowody naukowe

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego ze szczepionką 5w1 – Infanrix IPV/Hib w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW B, porównania pośredniego ze szczepionką 5w1 – Pentaxim z monowalentną szczepionką przeciw WZW B oraz dodatkowo bezpośredniego porównania ze szczepionką 6w1 – Hexacima (w sposób skrótowy). Analiza przedstawionych badań nie wykazała przewagi w skuteczności produktu leczniczego Infanrix Hexa nad komparatorami. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania są niespójne, jednakże można na ich podstawie wnioskować o podobnym bezpieczeństwie stosowania Infanrix Hexa i komparatorów.

Trzy najnowsze przeglądy systematyczne (Bulik 2018, Chiappini 2019 i Syed 2019), zawierają porównania szczepionki Infanrix Hexa i drugiej dostępnej w Polsce szczepionki 6w1 czyli Hexacima. Zdaniem autorów po 3-dawkowej serii szczepień pierwotnych skuteczność szczepionki Hexacima nie była gorsza od skuteczności Infanrix Hexa w odniesieniu do odsetka seroprotekcji lub odsetka odpowiedzi na szczepionkę względem wszystkich składowych antygenów. Podobna była również częstość występowania działań niepożądanych.

Problem ekonomiczny

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii wydatki refundacyjne płatnika publicznego

Główne argumenty decyzji

Szczepionki wysokoskojarzone (z bezkomórkowym komponentem krztuśca) powinny być refundowane ponieważ stwarzają mniejsze ryzyko niepożądanych reakcji poszczepiennych. Szczepionki wysokoskojarzone to szczepionki lepiej

tolerowane i rzadziej wywołujące działania niepożądane niż szczepionki oferowane bezpłatnie, ponieważ stanowią mniejsze obciążenie dla organizmu dziecka, choć jednocześnie uodparniają przed wieloma chorobami naraz.

Dodatkowo dziecko otrzymując szczepionkę skojarzoną otrzymuje w sumie mniej substancji pomocniczych niż wtedy, gdy szczepienie jest realizowane za pomocą trzech bezpłatnych szczepionek. Ponadto szczepionki wysokoskojarzone nie zawierają tiomersalu. W przypadku zastosowania szczepionki 6 w 1 dziecko odbędzie mniej wizyt szczepiennych, co za tym idzie otrzyma mniej ukłuć - mniej bólu i stresu dla dziecka (w przypadku obecnego kalendarza szczepień jest to łącznie 14 wkłuć, a w przypadku wnioskowanej szczepionki jest to 5 wkłuć). Szczepionki 6 w 1 mają potwierdzone bezpieczeństwo stosowania u wcześniaków. Szczepionki wysokoskojarzone są standardowo stosowane u wszystkich niemowląt w wielu krajach Europy np. Niemczech, Francji, Czechach, Słowacji.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, zasadne jest finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Analiza kliniczna wykazała podobną skuteczność produktu leczniczego Infanrix Hexa względem komparatorów, natomiast odnotowano różnice w zakresie profilu bezpieczeństwa na korzyść technologii wnioskowanej.

Uwaga Rady

Rada uważa, że szczepionki najbardziej istotne dla zdrowia publicznego powinny być dostępne bezpłatnie.

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 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.13.2019 „Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Infanrix Hexa we wskazaniu: Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typu b (Hib)”; data ukończenia: 21.05.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services 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: (GSK Services Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 63/2021 z dnia 31 maja 2021 roku
w sprawie oceny leku Olumiant (baricitinibum) w ramach programu
lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów
i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu
agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170825,*
- *Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170740,*

w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do poziomu innego inhibitora JAK - tofacitinibu.

Rada uważa, że powinien być zmieniony punkt 7 wskazań

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, występującą częściej u kobiet w 4. i 5. dekadzie życia. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji. U >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS, zajmującym wiele stawów, w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach –blisko 100% chorych.

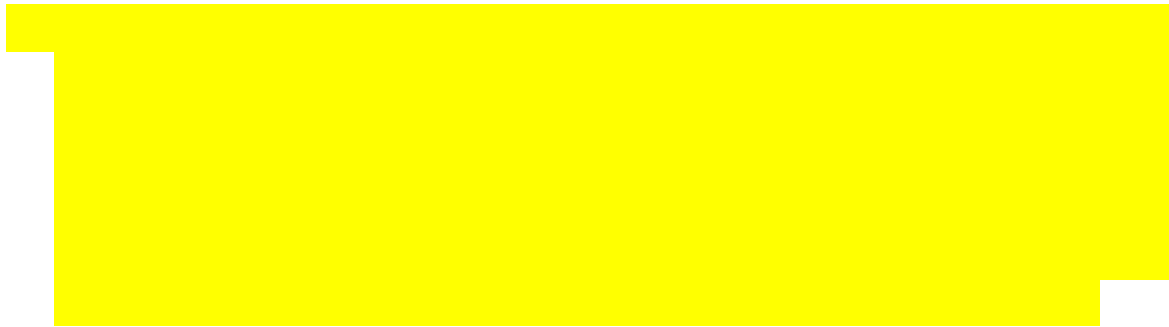
Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.04.2021 r., baricytynib (BAR) - Olumiant 4 mg x 35 tabl. jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego



idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, obejmujący pacjentów z ciężką postacią RZS, w ramach I linii leczenia. Obecny wniosek dotyczy finansowania go także u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, w ramach I i II linii leczenia. Olumiant był oceniany przez Agencję w 2018 r. w ramach istniejącego programu lekowego (PL) B.33 u chorych z dużą aktywnością RZS oraz innymi postaciami RZS po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARD (conventional synthetic Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs), w pierwszej linii leczenia biologicznego. Lek Olumiant otrzymał w 2018 r negatywną rekomendację Rady Przejrzystości, z powodu niepewności związanej z dostępnymi danymi nt. skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację, w oparciu o wykazaną przewagę kliniczną nad adalimumabem i opłacalność względem tego komparatora.

Obecny wniosek poszerzy program lekowy B.33 o:

- Olumiant w dawce 2 mg



Dowody naukowe

Ocenę skuteczności BAR w ramach I linii leczenia w PL (pacjenci z umiarkowanym RZS) wnioskodawca przedstawił na podstawie badań bezpośrednio porównujących BAR + csDMARD z csDMARD, w populacji z umiarkowaną i wysoką aktywnością choroby. Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD, przeprowadzona dla 24-tyg. obserwacji, wykazała istotną statystycznie przewagę dodania BAR w zakresie większości kluczowych punktów końcowych, m.in.: jakości życia, osiągnięcia remisji i niskiej aktywności choroby wg kryteriów ACR20/50/70, odpowiedzi na leczenie wg skal DAS28, SDAI, CDAI i VAS, a także oceny progresji radiologicznej.



Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących BAR w II i dalszych liniach leczenia u pacjentów z umiarkowaną i dużą aktywnością RZS z przyjętymi komparatorami (TOF i TOC). Przedstawił więc porównanie pośrednie, metodą Buchera, z wykorzystaniem wspólnego komparatora (PLC). W ciągu 12-tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR a TOF w zakresie większości punktów końcowych, takich jak: ocena jakości życia (wg HAQ-DI, FACIT-F, EQ-5D), odpowiedź na leczenie wg skali DAS28i SDAI, aktywność choroby w skali VAS oraz kryteriów ACR.

Porównanie pośrednie BAR vs. TOC wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w zakresie oceny zdrowia fizycznego wg formularza SF-36, częstości uzyskania remisji oraz niskiej aktywności choroby wg skali DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Wyniki długookresowej oceny skuteczności (po 148 tygodniach obserwacji) wskazują, że remisja aktywności choroby według skali SDAI została odnotowana u 33,1% wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie RA-BEYOND, a niską aktywność choroby wg skali SDAI raportowano u 80,9% takich pacjentów. Ponadto po drugim roku leczenia (100 tygodni obserwacji) brak progresji radiologicznej odnotowano u większości chorych (powyżej 70%). Przedstawiono również wyniki 3 publikacji odnoszących się do skuteczności praktycznej oraz 25 przeglądów systematycznych, których wnioski są zbliżone lub spójne z wnioskami uzyskanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Jednym z istotnych ograniczeń analizy jest brak ogólnodostępnych badań dla populacji chorych na RZS z +umiarkowaną aktywnością choroby. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki pochodzą z danych nieopublikowanych i nie można sprawdzić ich wiarygodności. Dodatkowym ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo BAR, TOF i TOC. Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie powoduje, że wyniki należy interpretować z ostrożnością. Wątpliwości budzi również brak porównania z innymi opcjami terapeutycznymi, stosowanymi w II i dalszych liniach leczenia wnioskowanego programu lekowego, czyli inhibitorami TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER, GOL) oraz RYT.

Baricytynib jest dość bezpieczny, także w ciągu 9.5 lat obserwacji, z działaniami niepożądanymi niewiele przekraczającymi występujące po csDMARD i podobnymi do TOC oraz statystycznie istotnie częstszymi niż po TOF.

Problem ekonomiczny

Olumiant jest [redacted] niż csDMART, ale oszacowany ICUR plasował się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Nie przedstawiono dowodów, że skuteczność dawki 2 mg będzie taka sama jak dawki 4 mg. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w 2-letnim horyzoncie czasowym, koszt stosowania produktu leczniczego Olumiant, z perspektywy NFZ, okazał się [redacted] od kosztu stosowania TOC w wariancie bez RSS [redacted]. W 2. letnim horyzoncie czasowym koszt stosowania produktu leczniczego Olumiant, z perspektywy NFZ, okazał się [redacted] od kosztu stosowania TOF w wariancie z i bez RSS.

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości leku Olumiant nad TOC i TOF w II linii leczenia, zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, wskazujące na konieczność obniżenia ceny przedmiotowego leku.

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania z innymi lekami refundowanymi u pacjentów z umiarkowanym RZS tj. sulfasalazyną, leflunomidem i chlorochiną oraz innymi lekami refundowanymi w programie lekowym B.33, które mogą być zastosowane w II i kolejnych liniach leczenia tj. inhibitorami TNF-alfa (adalimumabem, certolizumabum pegol, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem) oraz rytuksymabem.

Populacją uwzględnioną w modelu byli pacjenci z umiarkowaną i ciężką aktywnością choroby, tym samym nie ma osobnych wyników dotyczących opłacalności stosowania leku Olumiant, w dawce 2 lub 4 mg/dobę, wyłącznie w grupie pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby.


Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Olumiant we wnioskowanym wskazaniu, [redacted]

Główne argumenty decyzji

1. Olumiant (baricytynib), dodany do csDMART, jest skuteczniejszy niż same csDMART, w większości istotnych punktów końcowych.
2. W 2018 r Prezes AOTMiT rekomendował włączenie Olumiantu do leczenia RZS o umiarkowanej aktywności, ale w PL tego nie uwzględniono.
3. Lek jest rekomendowany przez międzynarodowe organizacje i towarzystwa naukowe (w tym EULAR) i popierany przez KK ds. reumatologii; jest też refundowany w wielu krajach, w tym o podobnym PKB do Polski.
4. Ponieważ Olumiant ma podobną skuteczność jak tofacytynib, koszty leczenia także powinny być podobne.

5. *Należy rozważyć przeniesienia zarówno tofacytynibu i Olumiantu do refundacji aptecznej i ujęcie ich w jednej grupie limitowej.*

Należy jednak zwrócić uwagę na:

1. *Wykluczenie grupy inhibitorów TNF-alfa oraz rytuksymabu w II i dalszej linii leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL oraz praktyką kliniczną.*
2. *Aktywność Olumiantu tylko w podgrupie o umiarkowanej postaci RZS wykazano w nieopublikowanych pracach, dostarczonych przez wnioskodawcę.*
3. *W ocenie skuteczności BAR w II i dalszych liniach leczenia, wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących lek z przyjętymi komparatorami (tofacytynibem i tocilizumabem), a porównanie pośrednie przez placebo należy traktować z dużą ostrożnością.*
4. *Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku ≥ 75 lat oraz z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Można ją także rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg, aczkolwiek wg. danych dotyczących przedłużonej obserwacji badań RA-BEAM, RA-BUILD i RA-BEACON, remisja utrzymywała się u 78% pacjentów otrzymujących w dalszym ciągu dawkę 4 mg, w porównaniu do 59% otrzymujących 2 mg.*
5. *Głównym ograniczeniem analizy jest* 

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 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.9.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Olumiant (baricytynib) w ramach programu lekowego »Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)«”; data ukończenia: 20.05.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eli Lilly 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: (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 64/2021 z dnia 31 maja 2021 roku

w sprawie oceny leku Xospata (gilteritinibi fumaras) w ramach programu lekowego: „Leczenie nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej gilteritynibem (ICD-10 C92.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xospata (gilteritinibi fumaras), tabletki powlekane, 40 mg, 84 tabl., kod EAN: 05909991426460 w ramach programu lekowego: „Leczenie nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej gilteritynibem (ICD-10 C92.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ostra białaczka mieloblastyczna „szpikowa” jest chorobą o bardzo złym rokowaniu. W pierwszej linii leczenia stosowana jest intensywna chemioterapia i optymalnie przeszczep komórek macierzystych. Nie ma dotychczas skutecznego leczenia nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej.

Dowody naukowe

Pochodzą głównie z badania RCT ADMIRAL, w którym wykazano, że leczenie gilteritynibem prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (OS)-mediana OS wyniosła odpowiednio 9,3 m-ca dla gilteritynibu i 5,6 m-ca dla grupy kontrolnej. Ponadto, w grupie leczonej gilteritynibem wskaźnik remisji całkowitej osiągnięto u 21,1% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u 10,5% pacjentów. Całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy w grupie gilteritynibu osiągnęło 13% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej 4,8% pacjentów. W populacji pacjentów z nawrotem choroby po allo-HSCT, który wystąpił w okresie do 6 miesięcy po zabiegu odnotowano również istotną statystycznie różnicę między grupami pod względem OS na korzyść grupy badanej

Problem ekonomiczny

Terapia [redacted]. ICUR z RSS wynosi [redacted].

Przy finansowaniu wnioskowanej technologii wydatki płatnika publicznego na sam lek [redacted] w pierwszym roku o [redacted], a w drugim o [redacted].



Główne argumenty decyzji

- [redacted];
- *Znaczny koszt terapii* [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 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.11.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xospata (gilterytynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytynibem (ICD-10 C92.0)“«”; data ukończenia: 19.05.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astellas Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Astellas 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: (Astellas Pharma sp. z o.o.).



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 65/2021 z dnia 31 maja 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
substancji czynnej MCT Oil w różnych wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację substancji czynnej MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; zespół jelitowej ucieczki białka; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; deficyt CACT; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; hipobetalipoproteinemia; niedobór lipazy; acyduria malonowa; zespół Alagille'a; zespół Miloroy'a; powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Stanowisko jest stanowi aneks i uaktualnienie danych do pozytywnego Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2018 (nr w BIP 22/2018) oraz pozytywnej Rekomendacji Prezesa nr 27/2018 (nr w BIP 22/2018) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach:

- deficyt LCHAD
- deficyt VLCAD
- zespół jelitowej ucieczki białka
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu
- deficyt CACT
- deficyt CPT1
- deficyt MTP
- hipertrójglicerydemia
- hipobetalipoproteinemia
- niedobór lipazy
- acyduria malonowa
- zespół Alagille'a
- zespół Miloroy'a
- powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych.



Dodatkowo, pismem z dnia 22.04.2021 r., PLD.45341.359.2021.1.SG, Minister Zdrowia oprócz wymienionych powyżej wskazań, zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml w następujących wskazaniach nie wymienionych w poprzednim zleceniu MZ:

- *acyduria metylomalonowa,*
- *wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG,*
- *chłonnokotok,*
- *cytrulinemia typu II.*

Dowody naukowe

Dowody naukowe dotyczą przede wszystkim leczenia chłonnokotoku, w tym leczenia chłonnokotoku występującego jako powikłanie operacji kardiochirurgicznej wady serca. Leczenie dietetyczne MCT okazało się skuteczną i nieszkodliwą opcją leczenia noworodków i niemowląt z chłonnokotokiem po operacji leczenia wrodzonej wady serca (Neumann 2019).

Badania te cechowały się również najwyższą jakością ze wszystkich odnalezionych. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu DiLauro 2020 w grupach otrzymujących MCT oil przyjmowano go z innymi preparatami (mleko kobiece, Portagen i olej sojowy), a grupa otrzymująca mleko modyfikowane nie była zrandomizowana.

W pozostałych wskazaniach opisano jedynie serię przypadków lub nawet jak w badaniu Beher 2020 pojedynczych chorych leczonych żywieniowo MCT.

Nie odnaleziono badań dla następujących wskazań, które należą do chorób rzadkich:

- *deficyt LCHAD;*
- *deficyt VLCAD;*
- *deficyt dehydrogenazy pirogronianu;*
- *zespół jelitowej ucieczki białka;*
- *deficyt CPT1;*
- *deficyt MTP;*
- *acyduria malonowa;*
- *acyduria metylomalonowa;*
- *zespół Alagille'a;*
- *wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG;*
- *cytrulinemia typu II (odnalezione serie przypadków nie spełniały kryterium włączenia dla interwencji).*

Wytyczne kliniczne zalecają, aby w deficycie LCHAD i VLCAD u niemowląt stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Natomiast u starszych rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych tłuszczów,

zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej). W leczeniu deficytów CACT, CPT1; deficyt MTP/deficyt TFP konieczne jest przestrzeganie zakazu dłuższego przebywania na czczo (głodówki) oraz wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (ang. medium-chain triglycerides, MCT). W leczeniu enteropatii z utratą białka leczenie polega na leczeniu choroby podstawowej lub leczeniu żywieniowym, w tym m.in. wyeliminowaniu tłuszczów zawierających triglicerydy długołańcuchowe i zastosowanie preparatów zawierających triglicerydy średniołańcuchowe (gotowe diety przemysłowe, olej MCT). W leczeniu deficytu dehydrogenazy pirogronianu terapia polega na suplementacji witaminy B1, karnityny i kwasu liponowego.

Hipobetalipoproteinemia -Leczenie postaci umiarkowanej polega na redukcji propozycji tłuszczu w diecie i suplementacji witaminy E.

Acyduria malonowa -Leczenie polega na diecie ubogiej w tłuszcze i bogatej w węglowodany. Stosuje się też suplementację karnityny.

Zespół Alagille'a -Leczenie niespecyficzne, obejmujące dietę z wysoką zawartością węglowodanów i średniołańcuchowych trójglicerydów oraz suplementację witaminową.

Problem ekonomiczny

Cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml wynosi 57,49 zł, jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową.

W 2020 roku podjęto decyzje refundacyjne w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml w odniesieniu do 122 pacjentów (wg nr PESEL) . W proponowanych nowych wskazaniach tj acyduria metylomalonowa,, wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG, chłonnokotok, cytrulinemia typu II pozytywne decyzje dotyczyły 4 chorych.

Główne argumenty decyzji

W poprzednio podjętej w 2018 roku decyzji podkreślono, że wszyscy eksperci wyrazili pozytywne opinie odnośnie dofinansowania produktu MCT Oil zwracając uwagę na pozytywny efekt tej terapii. Stosowanie MCT Oil powinno być finansowane w zaburzeniach spalania tłuszczów długołańcuchowych (jak deficyty LCHAD, MTP, VLCAD, CACT i CPT1), w chorobach wymagających leczenia dietą ketogenną (jak deficyt dehydrogenazy pirogronianu; PDH) oraz w schorzeniach, w których dochodzi do wtórnych niedoborów średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (jak hipertriglicerydemia, hipobetalipoproteinemia) i niedoborów kalorycznych (jak zespół jelitowej ucieczki białka).

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) 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 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.13.2021 „MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach: deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; zespół jelitowej ucieczki białka; wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; acyduria malonowa; acyduria metylomalonowa; zespół Alagille'a; wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG; chłonek; niedobór lipazy lipoproteinowej; cytrulinemia typu II; deficyt CACT.”; data ukończenia: 26.05.2019 r.