



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.29.2021.LAn

Protokół nr 27/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 28 czerwca 2021 roku
w formie wideokonferencji

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:07.

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

1. Anna Cieślik
2. Maciej Karaszewski
3. Adam Maciejczyk
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Tomasz Romańczyk
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. Artur Zaczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Rafał Suwiński

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Trimbrow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Ultomiris (ravulizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny wyrobu medycznego BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1 we wskazaniu: cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Meladinine (methoxsalenum) we wskazaniach: liszaj płaski, łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowaty.



6. Przygotowanie opinii w sprawie włączenia produktu emicizumab do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (reasumpcja opinii).
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)”.
8. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną aksytynib w ramach programu lekowego: B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)” (stosowanych w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) w I linii oraz w monoterapii w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego).
9. Przygotowanie opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ewerolimus w ramach programu lekowego: B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)” (w ramach III linii terapii raka nerkowokomórkowego).
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Piotr Szymański zgłosił konflikt interesów w zakresie leków zawierających substancję czynną ewerolimus, w związku z czym podczas głosowania nad pkt 9. porządku obrad jego głos liczony będzie jako wstrzymujący. Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt 7., 8. i 9. porządku obrad, w związku z czym w głosowaniach nad ww. punktami jego głos liczony będzie jako wstrzymujący. Żaden z pozostałych członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił dane odnoszące się do leku Trimbrow (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. leczenia astmy.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta, dopuszczonego do udziału w posiedzeniu.

Anna Cieślik przedstawiła propozycję stanowiska Rady, a w dyskusji Rady uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Tomasz Romańczyk, Anna Cieślik i Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował informacje o leku Ultomiris (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. aHUS. Głos zabrali: Maciej Karaszewski, Michał Myśliwiec i Janusz Szyndler, a propozycję stanowiska przedstawił Maciej Karaszewski.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli Michał Myśliwiec, Maciej Karaszewski, Janusz Szyndler, Tomasz Romańczyk i Piotr Szymański, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. wyrobu medycznego BD Micro-Fine™ Plus (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. cukrzycy.

We wstępnej dyskusji Rady głos zabrali: Tomasz Romańczyk, Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski i Michał Myśliwiec, a propozycję stanowiska przedstawił Tomasz Romańczyk.

Po doprecyzowaniu treści uchwały, w czym uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Tomasz Romańczyk, Maciej Karaszewski, Piotr Szymański i Janusz Szyndler, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Meladinine (import docelowy) w wielu wskazaniach, a propozycję stanowiska przedstawił Tomasz Młynarski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje w sprawie włączenia produktu emicizumab do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”, a propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

Głos zabrali Michał Myśliwiec i Janusz Szyndler, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji przedstawił dane dot. zmian w programie lekowym: B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)”, a propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk.

Z uwagi na fakt, że kolejne dwa tematy dotyczą tego samego programu lekowego, Rada zdecydowała o przełożeniu głosowania nad uchwałą na dalszy etap posiedzenia.

Ad 8. Analityk Agencji omówił kwestię dot. refundacji leków zawierających substancję czynną aksytynib w ramach programu lekowego: B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)”, a propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański.

Głos w dyskusji zabrał Adam Maciejczyk, Michał Myśliwiec, Piotr Szymański i Maciej Karaszewski.

Z uwagi na fakt, że kolejny temat dotyczy tego samego programu lekowego, Rada zdecydowała o przełożeniu głosowania nad uchwałą na dalszy etap posiedzenia.

Ad 9. Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. refundacji leków zawierających substancję czynną ewerolimus w ramach programu lekowego: B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)”, a propozycję opinii przedstawił Michał Myśliwiec.

Głos w dyskusji Rady zabrali: Piotr Szymański, Janusz Szyndler, Michał Myśliwiec i Adam Maciejczyk.

Rada zdecydowała o powrocie do pkt 7. porządku obrad.

Ad 7. cd. Rada doprecyzowała treść opinii, w czym udział brali: Michał Myśliwiec, Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski i Piotr Szymański.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 8. cd. Głos zabrał Piotr Szymański, a Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła negatywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. cd. Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 2 głosach wstrzymujących, z uwagi na zgłoszony konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:06.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 80/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku

w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. 180 dawek, kod EAN: 08025153008156 we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością 30%. Proponowane jest finansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej, 199.4; Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu -produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi, w ramach której jest obecnie finansowany lek Trimbow. Aktualnie finansowane wskazanie dotyczy leczenia podtrzymującego chorych na POChP. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.



Problem zdrowotny

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli. W Polsce chorobowość astmy kształtuje się na poziomie 5,4%. Rocznie z powodu astmy w Polsce umiera ok.1500 osób.

Dowody naukowe

Wnioskodawca, jako komparatory dla wnioskowanej technologii, wskazał schematy: ICS (średnie dawki)/LABA+LAMA, ICS (średnie dawki) + LABA+LAMA, ICS (średnie dawki)/LABA+LTRA oraz ICS (średnie dawki) + LABA/LAMA. W ocenie analityków Agencji, za komparatory leku Trimbrow należałoby również przyjąć schematy: LABA/+ICS w wysokich dawkach i LABA/+ICS w średnich dawkach + teofilina. Powyższe terapie są rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej oraz refundowane w Polsce w leczeniu astmy. Na zasadność przyjęcia jako komparatorów schematów LABA /+ ICS w wysokich dawkach wskazali również eksperci ankietowani przez Agencję.

W badaniu TRIMARAN wykazano, że stosowanie technologii wnioskowanej BDP/FORM/G, w porównaniu do BDP/FORM, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie: zmiany wyniku ACQ, odsetka dni wolnych od objawów astmy oraz odsetka dni bez stosowania leczenia ratunkowego, po 52 tygodniach leczenia, ($p > 0,05$). Również w badaniu Snowise 2013 wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami FP/SAL+montelukast i FP/SAL w zakresie: zmiany wyniku ACQ, odsetka dni wolnych od objawów astmy oraz odsetka dni bez stosowania leczenia ratunkowego.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, roczny koszt stosowania produktu leczniczego Trimbow, z perspektywy NFZ, w przypadku objęcia go refundacją, będzie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z perspektywy wspólnej roczny koszt stosowania produktu leczniczego Trimbow będzie [REDAKTOWANE]

Główne argumenty decyzji

Produkt Trimbow czyli połączenie beklometazon/formoterol/glikopirionium oferuje dodatkową opcję leczenia glikokortykosteroidem wziewnym w średniej dawce (ICS), długo działającym agonistą receptorów beta2 (LABA) i długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) w pojedynczym inhalatorze.

Refundacja Trimbow jest klinicznie uzasadniona i rekomendowana przez GINA 2021 i NICE 2021. Włączenie ocenianego produktu leczniczego do rutynowej praktyki klinicznej stwarza możliwości terapeutyczne, pozwalając na zwiększenie kontroli astmy nawet u najcięższej chorych.

Koszt leczenia produktem Trimbow nie powinien przekraczać kosztu najtańszego obecnie refundowanego schematu, uwzględniającego ICS w średniej lub dużej dawce, LABA oraz LAMA, stosowanych odrębnie lub produktach złożonych.

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.4230.9.2021 „Wniosek o

objęcie refundacją leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku”, data ukończenia: 17 czerwca 2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Chiesi Poland 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: Chiesi Poland Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 81/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku

w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 05391527743552, w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 05391527743552, w ramach wspólnego programu lekowego z ekulizumabem, w ramach jednej grupy limitowej.

Rada uważa, że Zespół Koordynacyjny powinien mieć możliwość wyboru i zamiany leku, w zależności od sytuacji klinicznej oraz modyfikacji dawkowania lub interwałów czasowych pomiędzy dawkami, na podstawie stanu klinicznego pacjenta i skuteczności terapii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) jest to mikroangiopatia zakrzepowa (ang. Thrombotic Microangiopathy, TMA) z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną, spowodowana niekontrolowaną aktywacją układu dopełniacza, z dominującym w obrazie klinicznym upośledzeniem czynności nerek. Atypowy HUS jest rzadkim, postępującym i zagrażającym życiu schorzeniem, charakteryzującym się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, ostrym uszkodzeniem nerek i powikłaniami takimi jak infekcje, cytopenie, niewydolność nerek, występowanie zakrzepicy i krwotoków narządowych. Choroba manifestuje się w różnym wieku, ale głównie dotyczy dzieci. Zapadalność na aHUS szacuje się na poziomie 0,02 na 100 000 osób rocznie. U osób poniżej 20. r.ż., częstość występowania aHUS waha się od 2,21 do 9,4 na milion osób – najczęściej u dzieci



w wieku od 0 do 4 lat (3 na milion dzieci), natomiast w wieku 5–9 lat i 10–15 lat chorobowość spada do 0,3-0,4 na milion.

Dostępne metody leczenia to wymiana osocza (plazmafereza), która wydaje się być skuteczniejsza niż podawanie jedynie osocza świeżo mrożonego. Często konieczna jest dializoterapia. Rokowanie bez zastosowania inhibitora dopełniacza jest niekorzystne.

W Polsce ze środków publicznych finansowany jest inhibitor dopełniacza – ekulizumab, w ramach programu lekowego. Mechanizm jego działania to inhibicja końcowej fazy aktywacji dopełniacza, poprzez wiązanie z białkiem C5, hamujące jego rozpad na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu C5b-9 i jest identyczny z mechanizmem działania wnioskowanej technologii - rawulizumabu. Oba przeciwciała monoklonalne działają podobnie, przy czym ekulizumab jest podawany co dwa tygodnie, a rawulizumab co 8 tygodni, co jest wygodniejsze dla pacjentów.

Dowody naukowe

Badanie ALXN1210-aHUS-311 RAW (Rondeau 2020), trzeciej fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w populacji dorosłych z aHUS, obejmowało 58 pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza.

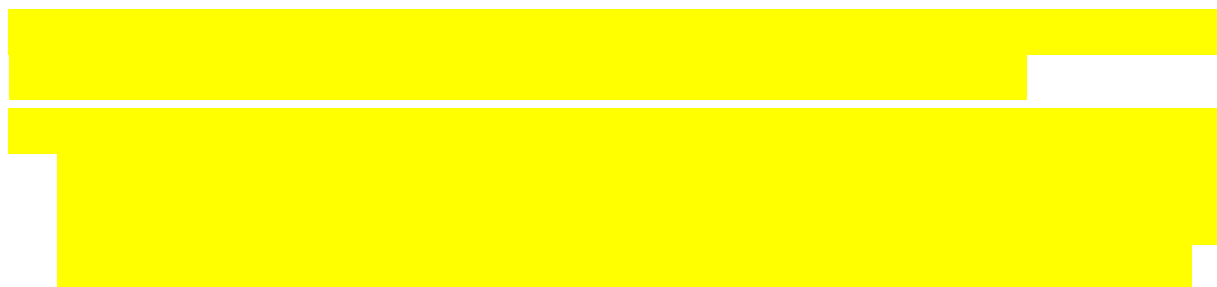
Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź całkowita cTMA, którą definiowano jako normalizację liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\mu\text{l}$), normalizację aktywności LDH ($\leq 246\ \text{U/l}$) i $\geq 25\%$ poprawę stężenia kreatyniny w surowicy. Odpowiedź całkowitą osiągnęło 30 (53,6%) pacjentów, normalizację hematologiczną 41 (73,6%) pacjentów. W ramach składowych hematologicznych u większości zaobserwowano poprawę względem początku badania. Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem w pierwszych tygodniach badania zauważalna była dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. W zakresie liczby płytek krwi zauważalna jest najszybsza stabilizacja parametru (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny oraz eGFR zauważalna była stopniowa poprawa, trwająca około 71 dni, po których następowała stabilizacja parametrów do końca badania. Czynność nerek (eGFR) znacznie poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej, z medianą wzrostu 29,0 ml/min na 1,73 m². Dializy przerwano u 17 pacjentów (58,6%), którzy byli dializowani na początku, z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Spośród 27 pacjentów, którzy nie byli dializowani na początku badania, u 21 (77,8%) nie zaszła konieczność rozpoczęcia dializ w momencie oceny końcowej w 183. dniu badania. W wyniku zaobserwowanej poprawy eGFR u 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. Pogorszenie w obrębie kategorii eGFR, względem początku badania, wystąpiło u 2 pacjentów z 7 pacjentów.

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE zaliczały się ból głowy, biegunka i wymioty. Ponad połowa pacjentów doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych: nadciśnienie, zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych i wstrząs septyczny.

Badanie ALXN1210-aHUS-312 RAW (Ariceta 2020, Tanaka 2020), trzeciej fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowaniu rawulizumabu w populacji pediatrycznej (≤ 18 r.ż.) z aHUS. Do badania włączono 21 nieleczonych i 10 leczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza pacjentów. Fazę główną (26 tygodni) ukończyło 17 z 21 (80,95%) pacjentów nieleczonych wcześniej oraz wszyscy (10) pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem. Do fazy przedłużonej włączono łącznie 26 pacjentów (16 nieleczonych wcześniej EKU i 10 leczonych EKU).

Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem, analogicznie do badania przedstawionego w publikacji Rondeau 2020, w pierwszych tygodniach badania zauważalna była dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. Najszybszą poprawę obserwowano w zakresie liczby płytek krwi (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny oraz szacowanego eGFR zauważalna była stopniowa poprawa trwająca około 43 dni, po których następowała stabilizacja parametrów. Dializy przerwano u 5 pacjentów (83,3%), którzy byli dializowani na początku, z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Żaden z pacjentów włączonych do badania nie wymagał rozpoczęcia leczenia dializami. U 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. U żadnego z pacjentów przez cały okres trwania badania nie doszło do pogorszenia kategorii eGFR. W fazie follow-up, u wszystkich pacjentów odnotowano poprawę kategorii eGFR względem początku badania.

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE u pacjentów nieleczonych wcześniej EKU zaliczały się gorączka, wymioty i ból głowy. W grupie pacjentów leczonych wcześniej EKU najczęstsze AE dotyczyły infekcji (zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie ucha środkowego).



[Redacted text block]

Problem ekonomiczny

[Redacted text block]

Główne argumenty decyzji

1. *Identyczny mechanizm działania wnioskowanej technologii jak aktualnie finansowana.*
2. *Dowody naukowe* [Redacted text]
3. *Wnioskowana terapia* [Redacted text]

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.4231.22.2021 „Wniosek

o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D 59.3 rawulizumabem”, data ukończenia: 16.06.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 82/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku
w sprawie oceny wyrobu medycznego BD Micro-Fine™ Plus, igły do
pena do iniekcji insuliny oraz GLP1 we wskazaniu: cukrzyca
wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją wyrobu medycznego BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP-1, GTIN: 0382903205189, we wskazaniu cukrzyca wymagająca podawania insuliny, jako wyrobu dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Jednocześnie Rada uznaje za niezasadne objęcie refundacją wyrobu medycznego BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP-1, GTIN: 0382903205172, we wskazaniu cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1.

Rada Przejrzystości zgłasza następujące

Rada uważa, że cena igieł jest zbyt wysoka w stosunku do cen rynkowych w Polsce. Cena igieł kupowanych w refundacji populacyjnej nie powinna przekraczać minimalnej ceny wyrobów dostępnych obecnie w lecznictwie szpitalnym.



Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Dane NFZ wskazują, iż insulinoterapię w Polsce stosuje ok. 675,7 tys. pacjentów z cukrzycą, w tym 14,3 tys. z typem 1 i 661,4 tys. z typem 2.

Igły do penów insulinowych/GLP-1 zgodnie ze stanem aktualnym nie są finansowane ze środków publicznych. Igły do penów insulinowych/GLP-1, w warunkach braku refundacji ze środków publicznych, są stosowane w populacji docelowej:

- nieprawidłowo (wielokrotne wykorzystanie),
- zgodnie z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów, w przypadku braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1, albo rzadziej - zgodnie z wytycznymi (jednorazowo). Jedynie w warunkach szpitalnych igły te stosowane są jednorazowo.

Zdaniem wszystkich ekspertów, którzy przesłali swoje opinie do AOTMiT, igły do wstrzykiwaczy winny być stosowane jednorazowo, przede wszystkim z powodu wielu powikłań związanych z wielokrotnym użyciem tego wyrobu.

Należy zaznaczyć, iż obecnie refundowane ze środków publicznych agonści receptora GLP-1 (produkty lecznicze Ozempic oraz Trulicity) nie wymagają stosowania dodatkowych igieł.

Wnioskowane wyroby medyczne

Dowody naukowe

Dostępne rekomendacje i wytyczne zalecają, w większości z różną siłą dowodów, jednorazowe stosowanie igieł do wstrzykiwaczy, choć często praktyka pokazuje, że chorzy stosują je wielokrotnie. Również FDA podkreśla, że w przypadku stosowania wielodawkowych wstrzykiwaczy, za każdym razem należy użyć nowej igły do podania insuliny.

Istotne ryzyko wielokrotnego stosowania igieł przez tego samego chorego wiąże się przede wszystkim z lipohipertrofią. W badaniu Gentile 2020, w którym badano wpływ wielokrotności użycia igieł na występowanie lipohipertrofii potwierdzonej ultrasonograficznie, raportowano 96% redukcję ryzyka wystąpienia lipohipertrofii u pacjentów z T2DM, stosujących igły do wstrzykiwaczy jednokrotnie, w porównaniu do pacjentów stosujących igły wielokrotnie (RR=0,04, NNT=2). Metaanaliza 13 badań obserwacyjnych (Al Jaber 2020, Barola

2018, Baruah 2017, Blanco 2013, Cunningham 2013, Frid 2016, Gentile 2019, Gupta 2018, Hauner 1996, Ji 2017, Pahuja 2019, Pozzuoli 2017, Strollo 2016) wykazała zwiększenie średniej dobowej dawki insuliny u pacjentów z lipohipertrofią w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrofii (10 743 pacjentów, MD=6,38 [3,38; 10,33], $p < 0,0001$, I² = 90%)

Analiza wyników badania Blanco 2013 wykazała 42% redukcję ryzyka występowania niewyjaśnionej hipoglikemii u pacjentów stosujących igły jednokrotnie w porównaniu do pacjentów stosujących igły wielokrotnie (NNT=8, RR=0,58).

Ocena wyników trzech badań (Tosun 2019, De Coninck 2010 i Ji 2014), analizujących ryzyko wystąpienia powikłań skórnych, takich jak lipodystrofia, krwawienia czy siniaczenie, u pacjentów stosujących igły do penów jednokrotnie oraz wielokrotnie, wykazała istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań skórnych u pacjentów stosujących igły jeden raz (Tosun 2019).

12 dokumentów z lat 2012–2021, zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów chorych na cukrzycę: ADA 2021, NICE 2020, PTD 2021, PFED 2020, EADSG 2019, ASPED 2018, FIT Indian 2017, ISMP 2017, FIT UK 2017, Mayo Clinic 2016, ADEA 2015 oraz FIT Ireland 2012, rekomenduje stosowanie krótszych igieł do penów (4–6 mm) zarówno dla dzieci, jak i dorosłych, stosujących insulinoterapię w cukrzycy.

Według rekomendacji *Practical Guidelines for Nursing and Midwifery Diabetes Care – 2020; A position of the Polish Federation for Education in Diabetology*, niezależnie od wieku pacjenta i grubości tkanki podskórnej, preferowane są igły 4mm do 6 mm.

Problem ekonomiczny

Do jednego opakowania, zawierającego 5 wkładów insulinowych, dołączane są bezpłatne próbki igieł w liczbie 5 sztuk. W konsekwencji część spośród oszacowanego zużycia igieł jest pokrywana przez igły dołączane do preparatów insuliny. Biorąc pod uwagę zawartość pojedynczych wkładów (dawka 100 IU/ml i wielkość wkładu równa 3 ml), pacjent ma bezpłatny dostęp do 1 igły na 300 IU insuliny. Uwzględniając średnią dawkę dobową insuliny wynoszącą 41,64 IU pacjent otrzymuje bezpłatnie 51 igieł w skali roku. Biorąc pod uwagę, że bezpłatne igły dołączane do opakowań są przez większość podmiotów odpowiedzialnych dla insuliny, kupowane od innych producentów, można się spodziewać, że refundacja igieł dla pacjentów skutkować będzie zaprzestaniem dołączania igieł przez te podmioty.

Zgodnie z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus lub braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1, w wariancie realnym ujęto również przeniesienie kosztów igieł z pacjenta na płatnika publicznego w przypadku chorych, którzy nie zmieniają

swojego postępowania w przypadku ich refundacji (tj. pacjentów stosujących obecnie igły jednorazowo, pomimo braku refundacji oraz pacjentów, którzy nawet w przypadku refundacji igieł będą stosować je wielokrotnie). Wariant realny dotyczy porównania opłacalności interwencji, określonej jako jednokrotne stosowanie igieł, w warunkach refundacji igieł względem braku refundacji, z uwzględnieniem w obydwu ramionach analizy poziomu przestrzegania zaleceń pacjentów odnośnie techniki podawania insuliny (compliance pacjentów), który w świetle zgromadzonych informacji jest zależny od poziomu odpłatności pacjentów za igły.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie igieł BD MicroFine w wariacie realnym w miejsce dotychczasowej praktyki wielokrotnego stosowania tej samej igły (tj. braku refundacji) jest tańsze i skuteczniejsze, efekt inkrementalny

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

wartość ICUR

dla porównania interwencji z komparatorem wynosi (progu użyteczności kosztowej) oraz wiąże się niż w przypadku braku refundacji igieł.

Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości potwierdzają, że oceniana technologia jest opłacalna.

Główne argumenty decyzji

Dotychczas igły do wstrzykiwaczy insuliny i GPL-1 nie są refundowane dla chorych z cukrzycą w Polsce, pomimo refundacji penów zawierających preparaty insuliny lub agonistów receptora GLP-1.

Stosowanie jednorazowe igieł BD MicroFine, w miejsce dotychczasowej praktyki wielokrotnego stosowania tej samej igły (tj. braku refundacji), jest opłacalne.

Refundacja pozwoli na zabezpieczenie potrzeb pacjentów w igły do wstrzykiwaczy do insuliny i ich kompatybilność ocenianych wyrobów medycznych z większością wstrzykiwaczy dostępnych na rynku, da szansę na poprawę complinace w zakresie prawidłowego wykonywania procedury

lepszą kontrolę choroby w szczególności dla pacjentów o niższych możliwościach finansowych.

Refundacja igły do wstrzykiwaczy insuliny i GPL-1 - to uzupełnienie ważnego elementu insulinoterapii pacjentów chorujących na cukrzycę – wszystkie elementy insulinoterapii będą dostępne w aptece i refundowane.

Według rekomendacji Practical Guidelines for Nursing and Midwifery Diabetes Care – 2020. A position of the Polish Federation for Education in Diabetology, niezależnie od wieku pacjenta i grubości tkanki podskórnej, preferowane są igły 4mm do 6 mm, w związku z tym Rada proponuje refundację jedynie igieł 5 mm z tego wniosku.

Uwaga Rady

- 1. Rada uważa, że docelowo producenci insuliny powinni dostarczać swoje produkty łącznie z niezbędnym zapasem igieł do ich wstrzykiwania.*
- 2. Rada zwraca uwagę na konieczność rozwiązania problemu zwrotu zużytych igieł i ich utylizacji, podobnie jak wszystkich zużytych wyrobów medycznych.*

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: WS.4230.1.2021 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wyrobów medycznych: •BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, GTIN: 0382903205189 •BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, GTIN: 0382903205172 we wskazaniu: cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1”, data ukończenia: 18 czerwca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 83/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Meladinine (metoksalen) w różnych wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Meladinine (metoksalen), roztwór, opakowanie po 24 ml, we wskazaniach: liszaj płaski, łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowy.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Metoksalen, należący do grupy psoralenów, ma właściwości fotodynamiczne, przez co uwrażliwia skórę na działanie promieniowania słonecznego i sztucznego promieniowania ultrafioletowego. Stosuje się go do leczenia miejscowego wraz z naświetlaniem poprzez ekspozycję na słońce, naświetlaniem UVA (terapia PUVA) lub terapią Balneo-PUVA.

W 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT uznali za zasadne wydanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Meladinine, roztwór 0,3%, we wskazaniach łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA i łuszczyca krostkowa dłoni i stóp. Następnie, w 2018 r. wydane zostały pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leków Meladinine (metoksalen), roztwór (0,1%; 0,3% 0,75%), oraz Meladinine (metoksalen), płyn (0,3%; 0,75%), we wskazaniach: bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry (w tym alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry), liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczyca (w tym łuszczyca pospolita, łuszczyca krostkowa, łuszczyca krostkowa dłoni i podeszw), łysienie plackowate, przyłuszczyca plackowata wielogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa (w tym postać uogólniona i ograniczona), ziarniniak obrączkowy, wyprysk rąk i nóg.

Obecne zlecenie dotyczy leku Meladinine (metoksalen), roztwór, opakowanie po 24 ml, we wskazaniach: liszaj płaski, łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowy.



Dowody naukowe

W wyniku aktualizacji przeprowadzonego w 2018 r. przeglądu, uwzględniającego wykorzystanie metoksalenu w postaci roztworu, odnaleziony został przegląd systematyczny dotyczący leczenia liszaja płaskiego Atzmony 2015. Zidentyfikowano w nim jedną publikację (Helander 1987) odnoszącą się do nierandomizowanego badania dwuramiennego, porównującego skuteczność doustnej PUVA (n=10) z kąpielą PUVA (n=13). Ogólna odpowiedź na leczenie w ramieniu doustna PUVA wyniosła 50%, natomiast w ramieniu stosującej kąpiel PUVA 84,6%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami, RR=1,69 [95% CI: 0,87– 3,28]. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 40% osób w ramieniu doustnej PUVA oraz 69,3% w ramieniu kąpiel PUVA, natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 10% i 15,4% osób.

Odnaleziono zostało również randomizowane kontrolowane badanie pilotażowe Brass 2018, porównujące leczenie wyprysku rąk za pomocą fotochemioterapii PUVA oraz terapii NB-UVB (czyli z wykorzystaniem wąskiego spektrum promieniowania). Wzięło w nim udział 60 pacjentów, z okresem obserwacji trwającym 12 tygodni leczenia, z oceną w odstępach co 4 tygodnie. Na koniec badania u 5 pacjentów z ramienia PUVA stwierdzono brak zmian, a u 8 prawie brak zmian. W ramieniu NB-UVB u 2 osób stwierdzono brak zmian, a u 5 prawie brak zmian. W populacji pacjentów ITT wskaźnik odpowiedzi PGA wykazał 43% (95% CI: 26-61) odpowiedzi w ramieniu PUVA oraz 23% (95% CI: 8-38) w ramieniu NB-UVB. Zaplanowana analiza wrażliwości, według protokołu pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. brak zmian lub prawie brak zmian), wykazała 57% (95% CI: 36-77) odpowiedzi PGA w ramieniu PUVA oraz 30% (95% CI: 12-49) w ramieniu NB-UVB.

Nie odnaleziono nowych dowodów klinicznych dla wskazań: łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, ziarniniak obrączkowaty.

Odnalezione nowe rekomendacje kliniczne dotyczące liszaja płaskiego wskazują na możliwość stosowania terapii PUVA w III linii leczenia, bez sprecyzowania postaci farmaceutycznej.

Dla wskazania łuszczyca odnaleziono wytyczne, wskazujące terapię PUVA miejscową i doustną u pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych, bez wskazania rekomendowanej substancji czynnej.

Terapia PUVA jest szczególnie rekomendowana w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp, zarówno według polskich, jak i amerykańskich wytycznych.

Polskie wytyczne wskazują fototerapię PUVA jako pierwszy schemat postępowania terapeutycznego w przypadku twardziny ograniczonej

uogólnionej u dorosłych, natomiast nie jest zalecane stosowanie jej u pacjentów pediatrycznych.

Nie odnaleziono wytycznych aktualizujących, dotyczących wyprysku kontaktowego, jednak dla tego wskazania odnaleziono dwie rekomendacje w opracowaniu z 2018, wskazujące na możliwość stosowania PUVA w ramach przewlekłego kontaktowego zapalenia skóry rąk w II linii leczenia.

W leczeniu wyprysku rąk rekomendacje wskazują PUVA jako jedną z opcji terapeutycznych.

Wytyczne dotyczące ziarniniaka obrączkowatego wymieniają fototerapię (zarówno UVA, jak i UVB), ale bez wskazania terapii PUVA.

W polskich wytycznych PTD 2019 odnoszących się do fototerapii i fotochemioterapii wymieniono możliwość stosowania miejscowej oraz doustnej terapii PUVA we wskazaniach: łuszczyca zwyczajna (kropelkowata i plackowata), łuszczyca dłoni i stóp, liszaj płaski uogólniony, ziarniniak obrączkowaty rozsiany, łuszczyca zadawniona, łuszczyca stawowa, chroniczny wyprysk rąk (rzadkie wskazanie do fotochemioterapii).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z pismem MZ, cena ocenianego produktu leczniczego (opakowanie po 24 ml) wynosi 25 zł. W 2020 r. w ocenianych wskazaniach wydano 28 zgód na import 157 opakowań leku, na łączną kwotę 3 925 zł. Innym produktem sprowadzanym w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach jest lek Disulone – w 2020 r. sprowadzone zostały 2 opakowania dla pacjentów we wskazaniach liszaj płaski oraz wyprysk kontaktowy. Łączny koszt tego leku wyniósł około 160 zł brutto.

Główne argumenty decyzji

W świetle dotychczasowych stanowisk Rady i Prezesa, produkt Meladinine jest standardowym psoralenem przy naświetlaniu PUVA. Lek podawany doustnie jest często źle tolerowany przez pacjentów, natomiast stosowany w postaci płynu podawanego miejscowo może znacząco zmniejszyć liczbę działań niepożądanych, przy podobnym efekcie terapeutycznym. Pozyskane opinie ekspertów klinicznych wskazywały na dobry profil bezpieczeństwa i wysoką skuteczność leku oraz możliwość zastosowania go także u dzieci.

Przedłożona obecnie opinia eksperta klinicznego stwierdza, że dostępne w Polsce leki nie we wszystkich przypadkach wykazują odpowiednią efektywność. Żadna z metod nie jest idealna i niekiedy wymagają one łączenia. Miejscowa terapia PUVA, z zastosowaniem meladyniny, jest jedną z wielu metod wymienianych w piśmiennictwie. Warto ją stosować zwłaszcza w opornych przypadkach łuszczyca rąk i stóp. Jest to metoda uzupełniająca i jeśli ma być refundowana, powinna dotyczyć wszystkich wymienionych wskazań.

Biorąc pod uwagę zaktualizowane dane na temat dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych, jak i dotychczasowe bardzo niskie koszty dla płatnika publicznego, Rada stoi na stanowisku, że wydawanie zgód na refundację leku w ocenianych wskazaniach jest zasadne.

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 nr: OT.4211.14.2021 „Meladinine (metoksalen) we wskazaniach: liszaj płaski, łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowaty”, data ukończenia: 23 czerwca 2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 81/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku
w sprawie włączenia produktu emicizumab do modułu 4 programu
polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na
Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne
na lata 2019-2023”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne kontynuowanie włączenia produktu emicizumab do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest określenie

- 1. poszczególnych linii leczenia w przypadku pojawienia się inhibitora czynnika krzepnięcia w hemofilii, począwszy od terapii najbardziej efektywnej kosztowo (immunotolerancji), a także*
- 2. precyzyjnego określenia przeciwwskazań do immunotolerancji, na potrzeby reasumpcji opinii w sprawie włączenia produktu emicizumab do modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” (opinia Rady Przejrzystości nr 378/2019 z dnia 25.11.2019 roku).*

Analiza kliniczna

Przyczyną wrodzonych skaz krwotocznych osoczowych jest najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia krwi. Hemofilia A jest wrodzoną skazą krwotoczną spowodowaną zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) w osoczu. Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. r.ż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej kolanowych, łokciowych i skokowych) prowadzące do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia i wtórnych zaników mięśniowych – tzw. artropatii hemofilowej. Klasyfikacja hemofilii w zależności od aktywności cz. VIII: <1% normy – ciężka; 1–5% normy – umiarkowana; >5 do <50% normy – łagodna.



Wystąpienie inhibitorów FVIII i FIX stanowi jedno z najpoważniejszych powikłań leczenia hemofilii. Mianem inhibitora czynnika VIII lub czynnika IX określa się przeciwciała, pojawiające się u części chorych na hemofilię A lub B w odpowiedzi na podawany dożylnie koncentrat FVIII lub FIX. Inhibitory cz. VIII pojawiają się u 20–30% chorych na ciężką oraz u 5–10% chorych na umiarkowaną i łagodną hemofilię A. Obecność inhibitora skutkuje opornością krwawień na leczenie substytucyjne z zastosowaniem koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi. W zależności od siły odpowiedzi odpornościowej ustroju na wstrzykiwany dożylnie FVIII lub FIX, inhibitory dzieli się na silne i słabe, a pacjentów, odpowiednio na silnie i słabo reagujących na antygen (high- i low-responders, HR i LR). Jeżeli maksymalne miano przeciwciał przeciwko FVIII/FIX przekracza 5 jednostek Bethesda (Bethesda units; BU) w mililitrze (BU/ml), to inhibitor określa się jako silny. Inhibitor, którego miano jest zawsze poniżej 5 BU/ml, określa się mianem słabego. Im większe miano inhibitora, tym szybsza inaktywacja FVIII lub FIX. Inhibitory o wysokim mianie stanowią ponad 60% wszystkich inhibitorów w hemofilii A.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Zgodnie z rekomendacjami polskimi (PTHiT 2017) oraz zagranicznymi (EAHAD 2020, MASAC 2020, WFH 2020, BSH 2020, NHG 2020), leczenie hemofilii A powikłanej inhibitorem FVIII obejmuje indukcję immunotolerancji (ITI) oraz skuteczne hamowanie krwawień.

Algorytm postępowania w przypadku obecności inhibitora czynnika VIII obejmuje stosowanie koncentratów ludzkiego czynnika VIII w zwiększonych dawkach, według różnych protokołów. W przypadku pacjentów silnie odpowiadających na bodziec antygenowy próba wywołania ITI przy pomocy rFVIII powinna być rozpoczęta jak najszybciej. Do hamowania krwawień w tym okresie, w zależności od miana inhibitora, wykorzystuje się rFVII lub aPCC. W przypadku uzyskania stanu tolerancji immunologicznej, kontynuuje się bezterminowe podawanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia (rFVIII lub rFIX).

W przypadku pacjentów z hemofilią A i przetrwałymi inhibitorami, u których nie powiodła się ITI lub nigdy nie przebyli ITI, wytyczne światowe WFH 2020 rekomendują profilaktykę emicizumabem, zamiast profilaktyki z zastosowaniem czynników omijających (rFVIIa lub aPCC). Wytyczne europejskie EAHAD 2020 wskazują, że jeśli nie można przeprowadzić ITI lub jest ono nieskuteczne, należy rozważyć leczenie przeciwciałem bispecyficznym (emicizumabem) lub innymi nowymi lekami i środkami omijającymi. Wytyczne nordyckie NHG z 2020 wskazują, że u pacjentów po niepowodzeniu ITI można rozważyć emicizumab, jako leczenie pierwszego wyboru w zapobieganiu krwawieniom.

Odnalezione rekomendacje nie precyzują przeciwwskazań do zastosowania ITI. Ogólnie, w przypadku ITI, wytyczne wskazują na ewentualne trudności

do przeprowadzenia ITI, związane z dostępem żylnym oraz ryzykiem zakażeń. Według NGH 2020, ITI powinno być zastosowane u chorych z wysokim mianem inhibitora. Z kolei, według wytycznych polskich PTHiT 2017 i światowych WFH 2020, wybór ITI powinien być uzależniony od siły odpowiedzi, przy czym polskie wytyczne zalecają zastosowanie ITI u dzieci silnie odpowiadających na bodziec antygenowy oraz po niepowodzeniu FVIII u dorosłych i dzieci słabo odpowiadających. Natomiast WFH 2020 zaleca zastosowanie ITI przede wszystkim u pacjentów z przetrwałym, słabo reagującym inhibitorem. Zdaniem europejskich wytycznych EAHAD 2020, ITI pozostaje najlepszą opcją dla pacjentów z inhibitorem, zaś brytyjskie wytyczne podkreślają, że wybór profilaktyki powinien być zindywidualizowany, w zależności od preferencji i możliwości pacjenta / opiekunów. Mając na uwadze powyższe, trudno jest jednoznacznie określić kryteria kwalifikacji i wykluczenia do zastosowania ITI.

Według odnalezionych brytyjskich kryteriów dotyczących leczenia emicizumabem, włączanie pacjentów do programu jest możliwe w przypadku obecności inhibitora czynnika VIII oraz nieskuteczności leczenia ITI lub słabo kontrolowanymi epizodami krwawień, lub otrzymujących leki omijające na żądanie lub w przypadku zapobieganiu krwawień przełomowych podczas leczenia ITI.

Podsumowując, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, eliminacja inhibitorów poprzez indukcję tolerancji immunologicznej ITI pozostaje najlepszą opcją dla pacjentów z inhibitorami. Kryteria skutecznego leczenia ITI obejmują: niewykrywalny poziom inhibitora ($<0,4$ jB./ml), odzysk czynnika VIII w osoczu $\geq 66\%$ wartości przewidywanej, prawidłowy czas półtrwania czynnika VIII (≥ 6 godz. po 72 godz. od podania). Odpowiedź częściowa na ITI obejmuje zmniejszenie miana inhibitora poniżej 5 jB./ml, odzysk czynnika VIII poniżej 66% przewidywanego, a czas półtrwania czynnika VIII poniżej 6 godz. po 72 godz. od podania oraz brak zwiększenia się miana inhibitora powyżej 5 jB./ml przez 6 miesięcy leczenia krwawień lub 12 miesięcy prowadzenia profilaktyki (Windyga 2008). Niepowodzenie leczenia to brak całkowitej lub częściowej skuteczności ITI w ciągu 33 miesięcy lub brak redukcji stężenia inhibitora przynajmniej o 20% w kolejnych badaniach w ciągu każdych 6 miesięcy (z pominięciem pierwszych 3 miesięcy leczenia) (Windyga 2008). Według kryteriów brytyjskich, słabą/brak odpowiedzi na ITI, stanowiące wskazanie do jej przerwania, jest brak trendu spadkowego poziomu inhibitora pomimo 6 miesięcy stosowania czynnika VIII pochodzącego z osocza i immunosupresji.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia ITI lub też w nieskuteczności ITI należy rozważyć leczenie emicizumabem, w miejsce profilaktyki z zastosowaniem czynników omijających, ze względu na lepszą efektywność kliniczną w zapobieganiu krwawieniom (EAHAD 2020, NGH 2020, WFH 2020). Należy także podkreślić, że ITI wymaga dobrego dostępu żylnego (obwodowego),

a w przypadku braku możliwości uzyskania takiego dostępu, może być konieczne zastosowanie dostępu centralnego.

Analiza finansowa (na podstawie danych NCK) wskazuje, że terapię emicizumabem zastosowano u 32 pacjentów w 2020 r. i 47 w 2021 r. Spośród 14 pacjentów pediatrycznych tylko jeden nie miał uprzednio zastosowanej ITI, natomiast wśród 33 osób dorosłych, 25 nie miało zastosowanej terapii ITI. Analiza danych NCK za 2020 rok wykazała, że koszt zastosowania aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC), w przeliczeniu na jednego pacjenta z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII, jest wyższy od kosztu zastosowania emicizumabu i wniosek ten dotyczy zarówno pacjenta dorosłego jak i dzieci oraz wyższy od kosztu rekombinowanego czynnika VIIa. Koszt aPCC u 1 chorego wynosił w 2020 r. 2 161 478 zł i 827 584 zł, zaś dla emicizumabu 1 005 360 zł i 663 583 zł, odpowiednio u dorosłych i dzieci.

Podsumowanie

Zgodnie z wytycznymi, pierwszą linią postępowania u osób z hemofilią i obecnością inhibitora jest indukcja tolerancji immunologicznej (ITI). Wprowadzenie emicizumabu powinno następować w przypadku przeciwwskazań do przeprowadzenia ITI lub nieskuteczności takiego postępowania. Przeciwwskazania obejmują przede wszystkim brak możliwości uzyskania odpowiedniego dostępu dożylnego (dostępu obwodowego lub centralnego) oraz jako przeciwwskazanie względne, duże ryzyko niepowodzenia ITI (pacjenci z bardzo małym wyjściowym mianem inhibitora – wg. opinii prof. Windygi). W dostępnych wytycznych klinicznych, nie precyzuje się jednoznacznych kryteriów kwalifikacji i przeciwwskazań do ITI. Kryteriami niepowodzenia ITI (zgodnie z polskimi rekomendacjami; Windyga 2008) jest brak całkowitej lub częściowej skuteczności ITI w ciągu 33 miesięcy terapii lub brak redukcji stężenia inhibitora przynajmniej o 20% w kolejnych badaniach w ciągu każdych 6 miesięcy (z pominięciem pierwszych 3 miesięcy leczenia). Należy jednakże podkreślić, że w odnalezionych wytycznych międzynarodowych, kryteria nieskuteczności ITI także nie zostały precyzyjnie określone. Emicizumab pozostaje terapią niemal dwukrotnie tańszą w przypadku osób dorosłych, u dzieci ta różnica jest znacznie mniejsza.

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 uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.27.2020 „Opracowanie dotyczące określenia poszczególnych linii leczenia w hemofilii A powikłanej inhibitorem oraz określenia przeciwwskazań do zastosowania indukcji tolerancji immunologicznej”, data ukończenia: 24.06.2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 82/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku
w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym:
B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)” do czasu opracowania kompleksowych zmian w programie, z przedstawieniem dowodów klinicznych i pełnej analizy ekonomicznej. Szczególnie dotyczy to stosowania aksytynibu z pembrolizumabem. Nie powinno się uwzględniać możliwości stosowania tivozanibu w w I linii leczenia, z uwagi na brak rekomendacji tej terapii w aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK). W punkcie 6 Kryteriów kwalifikacji do PL, zapisu należy zamienić „(...) stan bezobjawowy” na „(...) bez objawów progresji ze strony centralnego układu nerwowego”, który precyzyjniej opisuje zawartą w tym punkcie intencję terapeutyczną.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Na zlecenie Ministra Zdrowia AOTMiT przygotowała propozycję zmian w treści programu lekowego: B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64).”

Zgodnie z treścią zlecenia MZ oraz załączonym do niego programem lekowym (PL), proponowane zmiany polegają m.in. na:

- 1. Wprowadzenie zmian w konstrukcji PL podziału dostępnych w nim substancji czynnych na trzy linie leczenia;*
- 2. Wprowadzeniu nowych terapii (tivozanib, pembrolizumab+aksytynib, niwolumab+ipilimumab);*
- 3. Zmianie zapisów dotyczących schematów leczenia (kabozatynib, ewerolimus, aksytynib, niwolumab);*
- 4. Zmianie kryteriów kwalifikacji do PL (m.in. zmiana skali oceny rokowania u pacjenta. wprowadzenie możliwości odstąpienia od procedury nefrektomii);*
- 5. Uproszczenie części zapisów dot. kryteriów włączenia (m.in. adekwatnej wydolności narządowej zgodnej z zapisami ChPL);*



6. Ujednoczeniu kryteriów wyłączenia z programu, w podziale na trzy linie leczenia i dostosowanie zapisów do substancji czynnych które dana linia obejmuje;
7. Uproszczeniu zapisów dotyczących schematów dawkowania leków w programie;
8. Wprowadzeniu podziału sekcji „badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu” na trzy linie leczenia i dostosowanie zapisów do substancji czynnych które dana linia obejmuje.

Dowody naukowe

W celu przeprowadzenia oceny proponowanych zmian w przedmiotowym programie lekowym:

- wystąpiono o opinie ekspertów klinicznych,
- wykonano analizę wytycznych praktyki klinicznej,
- wykonano analizę charakterystyk produktów leczniczych finansowanych w analizowanych programach lekowych,
- wyszukano wcześniejsze analizy weryfikacyjne Agencji dot. wprowadzanych zmian oraz Stanowisk RP i rekomendacji Prezesa wydanych na ich podstawie.

Do opracowania włączono najbardziej aktualne publikacje z lat 2019-2021: wytyczne polskie z 2020 r. (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2020), wytyczne europejskie z 2019 r. (European Society For Medical Oncology, ESMO 2019), amerykańskie z 2021 r. (National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2021).

Problem ekonomiczny

Wprowadzanie do programów lekowych produktów leczniczych, takich jak aksytynib, powodujących wysokie obciążenie dla płatnika publicznego, wymaga dokonania analizy ekonomicznej.

Ze względu na brak szczegółowych danych, takich jak odsetki rokowań wśród pacjentów z różnymi typami histologicznymi RCC, liczba pacjentów otrzymujących terapie w ramach poszczególnych linii leczenia, długości leczenia, czy też kształtowania się podziału rynku przy jednoczesnym wejściu do refundacji kilku nowych technologii, nie jest możliwe dokładne oszacowanie liczebności populacji, która mogłaby skorzystać z programu lekowego.

Zapisy proponowanego PL, poszerzające kryterium włączenia związane z histologicznym typem RCC oraz możliwością odstąpienia od zabiegu wycięcia pierwotnego guza, przyczynią się do poszerzenia populacji mogącej skorzystać z leczenia w ramach proponowanego programu lekowego, tym samym

zwiększając obciążenie budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem negatywnej opinii Rady jest brak analizy ekonomicznej dla aktywności.

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 uwzględnieniem opracowania nr: OT.4221.44.2021 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego B.10 »Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)«, data ukończenia: 25 czerwca 2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 83/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną aksytynib we wskazaniu: I linia w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1(PD-1) oraz III linia w monoterapii leczenia raka nerkowokomórkowego, w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadną refundację leków zawierających substancję czynną aksytynib w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj: I linia w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1(PD-1) oraz III linia w monoterapii leczenia raka nerkowokomórkowego, w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64).

Uzasadnienie

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, ale jego częstość wzrasta o ok. 2% rocznie. Rak nerkowokomórkowy (RCC, renal -cell cancer), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni — około 3000, kobiety — około 2000 przypadków). Z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych.

Wskazanie zarejestrowane dla aksytynibu to leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.

Zgodnie z proponowaną wersją programu lekowego w I linii aksytynib może być stosowany w połączeniu z pembrolizumabem w grupie pacjentów o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg skali IMDC. W monoterapii w III linii aksytynib może być stosowany po „Udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia”, w grupie pacjentów o korzystnym rokowaniu wg skali IMDC.



Aksyty nib nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji w omawianych wskazaniach.

Odnalezione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają wykorzystanie aksyty nibu w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) w I linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki oraz opcjonalnie w III linii leczenia.

Dowody z krótkoterminowych randomizowanych badań klinicznych wskazują, że aksyty nib w połączeniu z pembrolizumabem jest skuteczniejszy niż sunitynib u osób z nieleczonym RCC. Wyniki obserwacji średnio- i długoterminowych są niepewne lub nieznanne.

Koszt leczenia skojarzonego aksyty nibem w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi jest wysoki i wiąże się z dużym obciążeniem płatnika publicznego. W dostępnym opracowaniu brak jest danych dotyczących opłacalności kosztowej w warunkach polskich. Niektóre agencje HTA z innych krajów (irländzka i brytyjska) zwracają uwagę na niepewne szacunki dotyczące opłacalności. Pembrolizumab z aksyty nibem nie spełnił kryteriów NICE jako leczenia przedłużającego życie, przed jego końcem, ze względu na przekraczającą granicę opłacalności szacunki dotyczące opłacalności.

Rada wskazuje na potrzebę dokonania oszacowania opłacalności kosztowej w warunkach polskich i następnie ponownej oceny wnioskowanej technologii.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 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 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: : OT.4221.45.2021 „Aksyty nib we wskazaniu: I linia w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1(PD-1) oraz III linia w monoterapii leczenia raka nerkowokomórkowego; Ewerolimus we wskazaniu: III linia leczenia raka nerkowokomórkowego (ewerolimus) w ramach Programu Lekowego B.10 »Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)«, data ukończenia: 24.06.2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 84/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
ewerolimus we wskazaniu: III linia leczenia raka
nerkowokomórkowego, w ramach Programu Lekowego
B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)

Rada Przejrzystości uważa za zasadną refundację leków zawierających substancję ewerolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj: III linia leczenia raka nerkowokomórkowego, w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64).

Uzasadnienie

Rak nerkowokomórkowy (RCC, renal -cell cancer), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy. Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet.

Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy. Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, ale jego częstość wzrasta o ok. 2% rocznie.

Stosownie do wnioskowanego programu, ewerolimus w monoterapii, w III linii leczenia, może być stosowany po „Udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem kabozantynibu lub niwolumabu z ipilimumabem w 1. linii leczenia oraz niwolumabu/aktytynibu/kabozantynibu w 2. Linii leczenia” w grupie pacjentów o pośrednim rokowaniu wg skali IMDC.

Jest to zgodne z wytycznymi PTOK, które mówią, że ewerolimus może być stosowany opcjonalnie w III linii leczenia po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) w I linii i niwolumabem w II linii, po leczeniu TKI w I linii oraz kabozantynibem w II linii, po leczeniu TKI w I i II linii oraz po leczeniu niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem w I linii oraz TKI w II linii. Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii leczenia, ale uwzględniają ewerolimus w ramach innych technologii rekomendowanych, bez wskazania linii oraz grup rokowniczych. W ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne leki.



Nie odnaleziono ani badań klinicznych, ani rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do zastosowania ewerolimusu w III linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, zgodnie z proponowaną wersją programu lekowego.

Uwzględniając liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów (150 pacjentów rocznie), koszty ewerolimusu na podstawie Obwieszczenia MZ i długość terapii wynoszącej 113 dni, przy założeniu, że leczenie obejmie wszystkich pacjentów, koszty związane z objęciem refundacją ewerolimusu w ramach leczenia III linii wszystkich pacjentów z rakiem nerki oszacowano na około 4 mln PLN. Koszt terapii jednego pacjenta oszacowano na około 26,4 tys. PLN.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 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 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: : OT.4221.45.2021 „Aksytynib we wskazaniu: I linia w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1(PD-1) oraz III linia w monoterapii leczenia raka nerkowokomórkowego; Ewerolimus we wskazaniu: III linia leczenia raka nerkowokomórkowego (ewerolimus) w ramach Programu Lekowego B.10 »Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)«”, data ukończenia: 24.06.2021 r.